INMUNOBIOLOGÍA DE JANEWAY

Kenneth Murphy | Paul Travers | Mark Walport

Séptima edición

Mc Graw Hill

INCLUYE CD-ROM

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

Libro aporte hecho por RIRORU

para la comunidad de RINCONMEDICO

RIRORU

INMUNOBIOLOGÍA DE
JANEWAY

por RIRORU

RIRORU

INMUNOBIOLOGÍA DE
JANEWAY

Séptima edición

Kenneth Murphy
Washington University of Medicine, St. Louis

Paul Travers
Anthony Nolan Research Institute, London

Mark Walport
The Wellcome Trust, London

Con la contribución de:

Michael Ehrenstein
University College London, Division of Medicine

Claudia Mauri
University College London, Division of Medicine

Allan Mowat
University of Glasgow

Andrey Shaw
Washington University School of Medicine, St. Louis

Traducción:
Bernardo Rivera Muñoz
Roberto Palacios Martínez

Mc Graw Hill

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Corrección de estilo: Héctor Barrera Villa Zeballos, Germán Arias Rebatet
Supervisora de edición: Norma Leticia García Carbajal
Composición y formación: Arturo Rocha Hernández
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

INMUNOBIOLOGÍA DE JANEWAY

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

Mc Graw Hill **Educación**

DERECHOS RESERVADOS © 2009, respecto a la séptima edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 736

ISBN-13: 978-970-10-7347-6

Translated from the seventh English edition of:
Janeway´s Immunobiology
Copyright © 2008 by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC
All Rights Reserved
ISBN 13: 978-0-8153-4290-8

1234567890
Impreso en México

08765432109
Printed in Mexico

Prefacio

Este libro está diseñado como un texto introductorio para cursos de inmunología impartidos a estudiantes de medicina, estudiantes de los últimos semestres de la licenciatura en biología, alumnos de posgrado y científicos de otras áreas que desean saber más acerca del sistema inmunitario. Presenta el campo de la inmunología desde un punto de vista consistente, el de la interacción del hospedador con un ambiente que contiene muchas especies de microorganismos potencialmente dañinos. La justificación de este enfoque es que la ausencia de uno o más componentes del sistema inmunitario casi siempre la explica un aumento en la susceptibilidad a una o más infecciones específicas. Así, en primer lugar, el sistema inmunitario existe para proteger al hospedador contra infecciones y su historia evolutiva debe haber sido moldeada en gran medida por este reto. Otros aspectos de la inmunología, como las alergias, la autoinmunidad, el rechazo de injertos y la inmunidad a tumores, se tratan como variaciones de esta función protectora básica. En estos casos la naturaleza del antígeno es la variable principal.

En la séptima edición, todos los capítulos se han actualizado para incorporar nuevas observaciones que amplían el conocimiento y la comprensión del sistema inmunitario. Entre los ejemplos se incluyen nuevas investigaciones sobre receptores NK, mayor comprensión del cometido de la desaminasa de citidina inducida por activación (AID) en la generación de la diversidad de anticuerpos, inmunoevasiones víricas, presentación cruzada de antígenos a células T, subconjuntos de células dendríticas y de células T, y nuevos receptores innatos que reconocen agentes patógenos, por nombrar unos cuantos. El capítulo sobre evolución incluye nuevas y fascinantes percepciones de formas alternativas de inmunidad adaptativa tanto en invertebrados como en organismos superiores. Los capítulos clínicos contienen nuevas secciones sobre la enfermedad celiaca y su patogenia, la enfermedad de Crohn y enfoques inmunológicos para el tratamiento del cáncer. Se presentan nuevas preguntas para su discusión al final de cada capítulo. Dichas preguntas pueden usarse con fines de revisión, o como temas para discusión en clase o en grupos de estudio informales. El CD-ROM acompañante, *Inmunobiología de Janeway 7 interactiva*, se ha ampliado y mejorado.

Después de presentar un panorama general extenso del sistema inmunitario en el capítulo 1, la inmunidad innata se expone en el capítulo 2 como un importante sistema protector por propio derecho y un precursor necesario de la inmunorreacción adaptativa. La cobertura de los receptores Toll y otros mecanismos de detección de patógenos se ha actualizado para reflejar el rápido avance de este campo en los tres últimos años y se ha revisado la descripción de las diferentes familias de receptores NK activadores e inhibidores de acuerdo con los progresos en su comprensión. El material sobre agentes patógenos, al principio del capítulo 10 en ediciones anteriores, se ha cambiado al capítulo 2 para presentar una introducción más completa a los procesos infecciosos en una fase más temprana del estudio. Después de exponer la inmunidad innata, la atención se dirige a la inmunidad adaptativa, porque se sabe mucho más de este tema gracias a los esfuerzos de la vasta mayoría de los inmunólogos. El tema central del texto siguiente es la selección clonal de linfocitos.

Como en la sexta edición, en la mayor parte del libro se consideran en conjunto los dos linajes linfocíticos (células B y células T), debido a que desde la perspectiva del autor parece que en ambos tipos celulares actúan esencialmente los mismos mecanismos. Un ejemplo es la redistribución de segmentos génicos para generar los receptores por medio de los cuales los linfocitos reconocen antígenos (cap. 4). El capítulo 5, sobre reconocimiento de antígenos, se ha actualizado para incluir la presentación cruzada de antígenos por moléculas del MHC de clase I y la interferencia por inmunoevasinas virales en la presentación de antígenos. El capítulo 6, sobre señalización, se ha revisado para describir las vías de señalización de las células T con mayor detalle, con una exposición más amplia y actualizada de la señalización coestimuladora. El capítulo 7 se reorganizó de forma sustancial, de modo que el desarrollo de las células B y de las T se considera en secciones separadas.

En los capítulos 8 y 9 se exponen por separado las funciones efectoras de las células T y de las células B, dado que intervienen diferentes mecanismos. Se actualizó y amplió el tratamiento de las células dendríticas y se incluyeron descubrimientos recientes sobre los subconjuntos de células T reguladoras y T_H17 (cap. 8). Se aprovechó la oportunidad para cambiar el enfoque del capítulo 10 dedicado a la naturaleza dinámica de la respuesta inmunitaria a la infección, de la inmunidad innata a la generación de memoria inmunitaria. Se incluyen los avances recientes sobre la comprensión de los cambios temporales en los subconjuntos de células T durante una respuesta inmunitaria y de la naturaleza de la memoria inmunitaria. Dado su cometido cada vez más aceptado en la defensa inmunológica, se creó un nuevo capítulo dedicado por completo a la inmunidad de las mucosas (cap. 11).

Los capítulos 12 a 14 tratan en mayor medida sobre la forma en que enfermedades como VIH/sida, autoinmunidad o alergia pueden ser causadas por inmunodeficiencias heredadas o adquiridas o por disfunción de mecanismos inmunitarios. En la medida en que ha aumentado la comprensión de las causas de las enfermedades, estos capítulos se han ampliado con descripciones de síndromes de los cuales recién se han identificado los defectos génicos subyacentes. Estos capítulos, que describen las fallas que le impiden al sistema inmunitario mantener la salud, van seguidos por otro (cap. 15) dedicado al modo en que la reacción inmunitaria puede manipularse mediante vacunaciones y otros medios en un intento por combatir no sólo enfermedades infecciosas, sino también el rechazo de trasplantes y el cáncer. Estos cuatro capítulos se revisaron y actualizaron a fondo, en especial en lo que respecta a la nueva generación de tratamientos “biológicos” que comienzan a ingresar en la práctica médica.

El libro culmina con el capítulo 16 que se encuentra totalmente actualizado sobre la evolución de los sistemas inmunitarios de los animales. El análisis de secuencias genómicas de invertebrados y de vertebrados inferiores ha permitido una nueva apreciación de la versatilidad de las defensas inmunitarias de los invertebrados, y descubrir que el sistema inmunitario adaptativo de los seres humanos basado en anticuerpos y células T no es el único medio por el cual puede generarse inmunidad adaptativa.

Incluye un total de 47 casos clínicos. Un ícono al margen en la *Inmunobiología de Janeway* brinda al lector un vínculo con el caso de estudio relevante, donde la ciencia se aplica en un ambiente clínico.

La séptima edición de *Inmunobiología de Janeway* incluye un CD-ROM con animaciones originales sobre inmunología basadas en las figuras del libro, y videos seleccionados de experimentos con gran atractivo visual. Las animaciones se revisaron y actualizaron para esta edición, y se incluyen cinco nuevas que abarcan infección por VIH, respuesta de DTH, evasinas víricas, reconocimiento innato de patógenos y receptores de patógenos. Todas las animaciones y los videos están acompañados por una narración. El CD-ROM también contiene las figuras y los cuadros del libro, precargados en PDF.

Esta edición se ha renombrado como *Inmunobiología de Janeway* en memoria de Charles A. Janeway, el autor original de este libro y quien fue su continua inspiración hasta su fallecimiento en 2003. Andrey Shaw, de la Washington University School of Medicine, St. Louis, revisó y actualizó por completo el capítulo 6 sobre señalización; Allan Mowatt, de la University of Glasgow, hizo lo mismo con el capítulo 11, sobre inmunidad de las mucosas, y Claudia Mauri (caps. 12 y 14) y Michael Ehrenstein (caps. 13 y 15), del University College London, revisaron y actualizaron los capítulos clínicos. El apéndice III, citocinas y sus receptores, fue actualizado y reorganizado por Robert Schreiber, de la Washington University School of Medicine, St. Louis. Joost Oppenheim, del National Cancer Institute, Washington, D.C., actualizó el apéndice IV, quimiocinas y sus receptores. Los autores de esta obra tienen una gran deuda de gratitud con ellos por verter su experiencia particular en el libro y por el cuidado y esfuerzo que pusieron en dichas revisiones.

Los revisores, ilustradores y editores son los eslabones esenciales que dan cohesión a este libro. Se obtuvieron beneficios de las habilidades editoriales de Eleanor Lawrence, editora de desarrollo del libro desde sus inicios, y de la creatividad y el talento artístico de Matt McClements, el ilustrador desde la segunda edición. La "memoria institucional" de ellos proporciona la coherencia global de esta edición exhaustivamente actualizada. En Garland, Mike Morales dirigió la creación de atractivas animaciones que dan vida a importantes conceptos. Ninguno de estos esfuerzos habría fructificado sin la hábil (pero paciente) coordinación de Sigrid Masson y las acertadas sugerencias y continuo apoyo de la editora, Denise Schanck. Kenneth Murphy agradece a Theresa Murphy y a Paul, Mike, Mark y Jason por su estímulo y apoyo. Paul Travers expresa su gratitud a Rose Zamoyska por su infinita paciencia y apoyo. Mark Walport agradece a su esposa, Julia, y a sus hijos, Louise, Robert, Emily y Fiona, por su respaldo irrestricto.

Quisiéramos expresar nuestro especial agradecimiento a todas aquellas personas que leyeron total o parcialmente los capítulos de la sexta edición, así como las pruebas de la séptima, y nos aconsejaron sobre cómo mejorarlos. Se les nombra por capítulo en la página ix. Se ha hecho todo lo posible por escribir un libro sin erratas. Sin embargo, el lector podrá encontrarlas aquí y allá, y sería de gran beneficio para nosotros que usted se tomara la molestia de hacérnoslas saber.

Kenneth Murphy

Paul Travers

Mark Walport

Inmunobiología interactiva

El CD-ROM *Inmunobiología interactiva* contiene las figuras y los cuadros del libro en el formato PDF. Los videos y animaciones se ejecutan en una interfaz autocontenida e ilustran de manera dinámica conceptos importantes del libro. Los videos que incluye el CD son:

Sección I
2-1 Reconocimiento innato de patógenos
2-2 Fagocitosis
2-3 Receptores de reconocimiento de patógenos
2-4 Sistema del complemento
2-5 Adhesión y rodamiento
2-6 Rodamiento de leucocitos
2-7 Extravasación de leucocitos

Sección II
4-1 Recombinación génica
5-1 Procesamiento del MHC de clase I
5-2 Infección intracelular por *Listeria*
5-3 Procesamiento del MHC de clase II
5-4 Evasinas víricas

Sección III
6-1 Balsas lipídicas
6-2 Señalización por TCR
6-3 Linfocito T activado
6-4 Cinasa de MAP
6-5 Señalización por citocinas
6-6 Señalización por quimiocinas
6-7 Inducción de la apoptosis
6-8 Apoptosis
7-1 Desarrollo de las células T
7-2 Desarrollo de los ganglios linfáticos

Sección IV
8-1 Eliminación de células
8-2 Migración de células dendríticas
8-3 Interacciones TCR-APC
8-4 Sinapsis inmunitaria
8-5 Liberación de gránulos de células T
10-1 Respuesta inmunitaria
10-2 Quimiotaxis
10-3 Circulación de linfocitos
10-4 Conducción de linfocitos
10-5 Centros germinales

Sección V
11-1 Variación antigénica menor
11-2 Variación antigénica mayor
12-1 Infección por VIH
13-1 Respuesta de DTH

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los siguientes expertos, quienes leyeron total o parcialmente los capítulos indicados de la sexta o de la séptima edición (o de ambas) y proporcionaron invaluables consejos para desarrollar esta nueva edición.

Capítulo 1
Hans Acha-Orbea, Université de Lausanne; Leslie Berg, University of Massachusetts Medical Center; Michael Cancro, University of Pennsylvania; Elizabeth Godrick, Boston University; Michael Gold, University of British Columbia; Harris Goldstein, Albert Einstein College of Medicine; Kenneth Hunter, University of Nevada, Reno; Derek McKay, McMaster University; Eleanor Metcalf, Uniformed Services University of the Health Sciences, Maryland; Carol Reiss, New York University; Maria Marluce dos Santos Vilela, State University of Campinas Medical School, Brazil; Heather-Zwickey, National College of Natural Medicine, Oregon.

Capítulo 2
Alan Aderem, Institute for Systems Biology, Washington; John-Atkinson, Washington University School of Medicine, St. Louis; Marco-Colonna, Washington University School of Medicine, St. Louis; Jason-Cyster, University of California, San Francisco; John Kearney, The University of Alabama, Birmingham; Lewis Lanier, University of California, San Francisco; Ruslan Medzhitov, Yale University School of Medicine; Alessandro Moretta, University of Genova, Italy; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Kenneth Reid, University of Oxford; Robert Schreiber, Washington University School of Medicine, St. Louis; Caetano Reis e Sousa, Cancer Research UK; Andrea Tenner, University of California, Irvine; Eric Vivier, Université de la Méditerranée Campus de Luminy; Wayne Yokoyama, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 3
David Davies, NIDDK, National Institutes of Health, US; K. Christopher Garcia, Stanford University; David Fremont, Washington University School of Medicine; Bernard Malissen, Centre d'Immunologie Marseille-Luminy; Ellis Reinherz, Harvard Medical School; Roy Marriuzza, University of Maryland Biotechnology Institute; Robyn Stanfield, The Scripps Research Institute; Ian Wilson, The Scripps Research Institute.

Capítulo 4
Fred Alt, Harvard Medical School; David Davies, NIDDK, National Institutes of Health, US; Amy Kenter, University of Illinois, Chicago; Michael Lieber, University of Southern California; John Manis, Harvard Medical School; Michael Neuberger, University of Cambridge; David Schatz, Yale University School of Medicine; Barry Sleckman, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 5
Paul Allen, Washington University School of Medicine, St. Louis; Siamak Bahram, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hematologie; Michael Bevan, University of Washington; Peter Cresswell, Yale University School of Medicine; David Fremont, Washington University School of Medicine, St. Louis; K. Christopher Garcia, Stanford University; Ted Hansen, Washington University School of Medicine, St. Louis; Jim Kaufman, Institute for Animal Health, UK; Philippa Marrack, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver; Jim McCluskey, University of Melbourne, Victoria; Jacques Neefjes, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; Chris Nelson, Washington University School of Medicine, St. Louis; Hans-Georg Rammensee, University of Tubingen, Germany; John Trowsdale, University of Cambridge; Emil Unanue, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 6
Leslie Berg, University of Massachusetts Medical Center; John Cambier, University of Colorado Health Sciences Center; Doreen Cantrell, University of Dundee, UK; Andy Chan, Genentech, Inc.; Gary Koretzky, University of Pennsylvania School of Medicine; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Anton van der Merwe, University of Oxford; Andre Veillette, Institut de Recherches Cliniques de Montréal; Art Weiss, University of California, San Francisco.

Capítulo 7
Avinash Bhandoola, University of Pennsylvania; B.J. Fowlkes, National Institutes of Health, US; Richard Hardy, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia; Kris Hogquist, University of Minnesota; John Kearney, The University of Alabama, Birmingham; Dan Littman, New York University School of Medicine; John Monroe, University of Pennsylvania Medical School; David Raulet, University of California, Berkeley; Ellen Robey, University of California, Berkeley; Harinder Singh, University of Chicago; Barry Sleckman, Washington University School of Medicine, St. Louis; Brigitta Stockinger, National Institute for Medical Research, London; Paulo Vieira, Institut Pasteur, Paris; Harald von Boehmer, Harvard Medical School; Rose Zamoyska, National Institute for Medical Research, London.

Capítulo 8
Rafi Ahmed, Emory University School of Medicine; Michael Bevan, University of Washington; Frank Carbone, University of Melbourne, Victoria; Bill Heath, University of Melbourne, Victoria; Tim Ley, Washington University School of Medicine, St. Louis; Anne O'Garra, The National Institute for Medical Research, London; Steve Reiner, University of Pennsylvania School of Medicine; Robert Schreiber, Washington University School of Medicine, St. Louis; Casey Weaver, The University of Alabama, Birmingham; Marco Colonna, Washington University School of Medicine, St. Louis.

Capítulo 9
Michael Cancro, University of Pennsylvania; Robert H. Carter, The University of Alabama, Birmingham; John Kearney, The University of Alabama, Birmingham; Garnett Kelsoe, Duke University; Michael Neuberger, University of Cambridge.

Capítulos 10 y 11
Rafi Ahmed, Emory University School of Medicine; Charles Bangham, Imperial College, London; Jason Cyster, University of California, San Francisco; David Gray, The University of Edinburgh; Dragana Jankovic, National Insitutes of Health; Michael Lamm, Case Western University; Antonio Lanzavecchia, Institute for Research in Biomedicine, Switzerland; Sara Marshall, Imperial College, London; Allan Mowat, University of Glasgow; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Michael Oldstone, The Scripps Research Insitute; Michael Russell, SUNY, Buffalo; Federica Sallusto, Institute for Research in Biomedicine, Switzerland; Philippe Sansonetti, Institut Pasteur, Paris; Alan Sher, National Institutes of Health, US.

Capítulo 12
Mary Collins, University College, London; Alain Fischer, Groupe-Hospitalier Necker-Enfants-Malades, Paris; Raif Geha, Harvard Medical School; Paul Klenerman, University of Oxford; Dan Littman, New York University School of Medicine; Michael Malim, King's College; Sarah Rowland-Jones, University of Oxford; Adrian Thrasher, University College, London.

Capítulo 13
Cezmi Akdis, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research; Raif Geha, Harvard Medical School; Barry Kay, Imperial College, London; Gabriel Nunez, University of Michigan Medical School; Harald Renz, Philipps Universität Marburg, Germany; Alan Shaffer, Harvard Medical School.

Capítulo 14
Antony Basten, The University of Sydney; Lucienne Chatenaud, Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades, Paris; Maggie Dallman, Imperial College, London; Anne Davidson, Albert Einstein College of Medicine; Betty Diamond, Albert Einstein College of Medicine; Rikard Holmdahl, Lund University, Sweden; Laurence Turka, University of Pennsylvania School of Medicine; Kathryn Wood, University of Oxford.

Capítulo 15
Filippo Belardinelli, Istituto Superiore di Sanita, Italy; Benny Chain, University College, London; Lucienne Chatenaud, Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades, Paris; Robert Schreiber, Washington University School of Medicine, St. Louis; Ralph Steinman, The Rockefeller University; Richard Williams, Imperial College, London.

Capítulo 16
Max Cooper, The University of Alabama, Birmingham; Jim Kaufman, Institute for Animal Health, UK; Gary Litman, University of South Florida; Ruslan Medzhitov, Yale University School of Medicine.

Un especial agradecimiento a Mattew Vogt por su lectura tan cuidadosa a las primeras pruebas de todo el libro.

Contenido

PARTE I **INTRODUCCIÓN A LA INMUNOBIOLOGÍA Y A LA INMUNIDAD INNATA**
Capítulo 1 Conceptos básicos en inmunología 1
Capítulo 2 Inmunidad innata 39

PARTE II **EL RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS**
Capítulo 3 Reconocimiento de antígenos por receptores de células B y de células T 111
Capítulo 4 Generación de receptores de antígenos de los linfocitos 143
Capítulo 5 Presentación del antígeno a los linfocitos T 181

PARTE III **DESARROLLO DE REPERTORIOS DE RECEPTORES DE LINFOCITOS MADUROS**
Capítulo 6 Señalización por medio de receptores del sistema inmunitario 219
Capítulo 7 Desarrollo y supervivencia de los linfocitos 257

PARTE IV **RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA**
Capítulo 8 Inmunidad mediada por células T 323
Capítulo 9 Respuesta inmunitaria humoral 379
Capítulo 10 Dinámica de la inmunidad adaptativa 421
Capítulo 11 Sistema inmunitario de las mucosas 459

PARTE V **EL SISTEMA INMUNITARIO EN SALUD Y ENFERMEDAD**
Capítulo 12 Fallas de los mecanismos de defensa del hospedador 497
Capítulo 13 Alergia e hipersensibilidad 555
Capítulo 14 Autoinmunidad y trasplante 599
Capítulo 15 Manipulación de la respuesta inmunitaria 655

PARTE VI **ORÍGENES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS**
Capítulo 16 Evolución del sistema inmunitario 711

Apéndice I Caja de herramientas del inmunólogo 735
Apéndice II Antígenos CD 783
Apéndice III Citocinas y sus receptores 799
Apéndice IV Quimiocinas y sus receptores 802
Apéndice V Constantes inmunológicas 804
Biografías 805
Glosario 806
Índice alfabético 835

Contenido detallado

Parte I INTRODUCCIÓN A LA INMUNOBIOLOGÍA Y A LA INMUNIDAD INNATA

Capítulo 1 Conceptos básicos en inmunología 1

Principios de inmunidad innata y adaptativa 3

1-1 Funciones de la respuesta inmunitaria 3
1-2 Las células del sistema inmunitario se derivan de precursores en la médula ósea 5
1-3 La línea mieloide comprende casi todas las células del sistema inmunitario innato 5
1-4 La línea linfoide comprende los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo y los linfocitos citolíticos (asesinos naturales) de la inmunidad innata 8
1-5 Los linfocitos maduran en la médula ósea o en el timo, y después se congregan en tejidos linfoides de todo el cuerpo 9
1-6 Casi todos los agentes infecciosos activan el sistema inmunitario innato e inducen una respuesta inflamatoria 10
1-7 La activación de células presentadoras de antígeno especializadas es un primer paso necesario para la inducción de inmunidad adaptativa 12
1-8 El sistema inmunitario innato proporciona discriminación inicial entre lo propio y lo extraño 13
1-9 Los linfocitos activados por antígenos dan lugar a clonas de células efectoras específicas para antígeno que median la inmunidad adaptativa 13
1-10 La selección clonal de linfocitos es el principio fundamental de la inmunidad adaptativa 14
1-11 La estructura de la molécula de anticuerpo ilustra el enigma fundamental de la inmunidad adaptativa 15
1-12 Cada linfocito en desarrollo genera un receptor de antígeno singular por medio del reordenamiento de sus segmentos de gen, que codifican un receptor 16
1-13 Las inmunoglobulinas se unen a una amplia variedad de estructuras químicas, mientras que el receptor de célula T se especializa en reconocer antígenos extraños como fragmentos peptídicos unidos a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad 17
1-14 El desarrollo y la supervivencia de los linfocitos están determinados por señales recibidas por medio de sus receptores de antígeno 18
1-15 Los linfocitos encuentran antígenos en los órganos linfoides periféricos y responden a los mismos 18
1-16 La activación de linfocitos requiere interacción con otras células y con antígenos 23
1-17 Los linfocitos activados por antígeno proliferan en los órganos linfoides periféricos, lo que genera células efectoras y memoria inmunitaria 23
Resumen 27

Los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa 27

1-18 Los anticuerpos afrontan formas extracelulares de agentes patógenos y sus productos tóxicos 28
1-19 Las células T se necesitan para controlar agentes patógenos intracelulares y para activar respuestas de células B a casi todos los antígenos 30
1-20 Las células T CD4 y CD8 reconocen péptidos unidos a dos clases de moléculas del MHC 32
1-21 Los defectos del sistema inmunitario originan aumento de la susceptibilidad a infección 34
1-22 Entender las respuestas inmunitarias adaptativas es importante para el control de alergias, enfermedad autoinmunitaria y rechazo de injerto de órgano 34
1-23 La vacunación es el medio más eficaz de controlar enfermedades infecciosas 36
Resumen 37
Resumen del capítulo 1 37

Capítulo 2 Inmunidad innata 39

Primera línea de defensa del hospedador 40

2-1 Las enfermedades infecciosas son causadas por diversos agentes vivos que se replican en sus hospedadores 41
2-2 Los agentes infecciosos deben vencer defensas innatas del hospedador para establecer un foco de infección 44
2-3 Las superficies epiteliales del cuerpo constituyen las primeras líneas de defensa contra la infección 46
2-4 Después de penetrar en los tejidos, muchos patógenos son reconocidos, ingeridos y destruidos por fagocitos 48
2-5 El reconocimiento de patógenos y el daño de tejido inician una respuesta inflamatoria 50
Resumen 52

Reconocimiento de patrones en el sistema inmunitario innato 53

2-6 Receptores con especificidad para moléculas de patógeno reconocen modelos de motivos estructurales repetitivos 54
2-7 Los receptores tipo *Toll* son receptores de señalización que distinguen entre tipos de patógenos y ayudan a dirigir una respuesta inmunitaria apropiada 56
2-8 Los efectos del lipopolisacárido bacteriano sobre macrófagos están mediados por unión de CD14 a TLR-4 57
2-9 Las proteínas NOD actúan como detectores intracelulares de infección bacteriana 58
2-10 La activación de receptores tipo *Toll* y proteínas NOD desencadena la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y la expresión de moléculas coestimuladoras 58
Resumen 59

El sistema de complemento y la inmunidad innata 61

2-11 El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que se activa por la presencia de patógenos 61
2-12 El complemento interactúa con patógenos a fin de marcarlos para la destrucción por fagocitos 62
2-13 La vía clásica se inicia mediante activación del complejo C1 64
2-14 La vía de la lectina es homóloga a la vía clásica 65
2-15 La activación de complemento está confinada en su mayor parte a la superficie sobre la cual se inicia 67
2-16 La hidrólisis de C3 inicia la vía alternativa del complemento 69
2-17 Las proteínas de membrana y plasmáticas que regulan la formación y estabilidad de convertasas C3 determinan la extensión de la activación del complemento en diferentes circunstancias 69
2-18 La convertasa C3 unida a superficie deposita grandes números de fragmentos de C3b sobre las superficies de patógenos y genera actividad de convertasa C5 73
2-19 La fagocitosis de patógenos marcados con complemento está mediada por receptores de proteínas del complemento 73
2-20 Fragmentos pequeños de algunas proteínas del complemento pueden iniciar una respuesta inflamatoria local 75
2-21 Las proteínas terminales del complemento se polimerizan para formar poros en membranas que pueden destruir a ciertos patógenos 75
2-22 Las proteínas de control del complemento regulan las tres vías de la activación del complemento y protegen al hospedador contra sus efectos destructivos 78
Resumen 81

Respuestas innatas inducidas a la infección 82

2-23 Los macrófagos activados secretan una gama de citocinas que tienen diversos efectos locales y a distancia 83
2-24 Las quimiocinas liberadas por fagocitos y células dendríticas reclutan células hacia sitios de infección 83
2-25 Las moléculas de adhesión celular controlan interacciones entre leucocitos y células endoteliales durante una respuesta inflamatoria 87
2-26 Los neutrófilos constituyen la primera ola de células que cruzan la pared del vaso sanguíneo para entrar a sitios inflamatorios 88
2-27 TNF-α es una citocina importante que evita la diseminación local de infección pero su liberación sistémica induce choque 90
2-28 Las citocinas liberadas por fagocitos activan la respuesta de fase aguda 92
2-29 Los interferones inducidos por infección vírica hacen varias contribuciones a la defensa del hospedador 94
2-30 Los linfocitos citolíticos se activan por interferones y citocinas derivadas de macrófagos para que funcionen como defensa temprana contra ciertas infecciones intracelulares 95
2-31 Los linfocitos citolíticos poseen receptores para moléculas propias que evitan su activación por células no infectadas 96
2-32 Los linfocitos citolíticos portan receptores que activan su función destructora en respuesta a ligandos expresados sobre células infectadas o células tumorales 99
2-33 El receptor NKG2D activa una vía de señalización diferente de la de los otros receptores NK activadores 100
2-34 Varias subpoblaciones de linfocitos se comportan como linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato 100
Resumen 102
Resumen del capítulo 2 103

Parte II EL RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS

Capítulo 3 Reconocimiento de antígenos por receptores de células B y células T 111

Estructura de una molécula de anticuerpo típica 112

3-1 Los anticuerpos IgG constan de cuatro cadenas de polipéptidos 113
3-2 Las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina se componen de regiones constante y variable 113
3-3 La molécula de anticuerpo se puede dividir con facilidad hacia fragmentos distintos desde el punto de vista funcional 114
3-4 La molécula de inmunoglobulina es flexible, en especial en la región bisagra 115
3-5 Los dominios de una molécula de inmunoglobulina tienen estructura similar 116
Resumen 118

Interacción de la molécula de anticuerpo con antígenos específicos 118

3-6 Regiones localizadas de secuencia hipervariable forman el sitio de unión a antígenos 118
3-7 Los anticuerpos se unen a antígenos por medio de contactos con aminoácidos en CDR, pero los detalles de la unión dependen del tamaño y forma del antígeno 119
3-8 Los anticuerpos se unen a formas conformacionales sobre la superficie de antígenos 120
3-9 Las interacciones antígenos-anticuerpos comprenden diversas fuerzas 121
Resumen 122

Reconocimiento de antígenos por células T 123

3-10 Los receptores de células T son muy similares a los fragmentos Fab de inmunoglobulina 123
3-11 Los receptores de células T reconocen antígenos en forma de un complejo de un péptido extraño unido a una molécula del MHC 125
3-12 Hay dos clases de moléculas del MHC con distinta composición de subunidad pero con estructuras tridimensionales similares 126
3-13 Los péptidos se unen de manera estable a moléculas del MHC, y también ayudan a estabilizar a la molécula del MHC sobre la superficie celular 128

3-14 Las moléculas del MHC de clase I se unen a péptidos cortos de 8 a 10 aminoácidos por ambos extremos 129
3-15 La longitud de los péptidos unidos por moléculas del MHC de clase II no está constreñida 130
3-16 Las estructuras cristalinas de varios complejos de péptido: MHC:receptores de células T muestran una orientación de los mismos receptores similar sobre el complejo de péptido:MHC 132
3-17 Las proteínas de superficie celular CD4 y CD8 de células T son necesarias para una respuesta eficaz a antígenos 133
3-18 Las dos clases de moléculas del MHC se expresan de manera diferente sobre células 135
3-19 Un subgrupo diferente de células T porta un receptor alternativo formado de cadenas γ y δ 137
Resumen 137
Resumen del capítulo 3 138

Capítulo 4 Generación de receptores de antígenos de los linfocitos 143

Reordenamiento primario de genes codificadores de inmunoglobulinas 144

4-1 Los genes que codifican inmunoglobulinas se reordenan en las células productoras de anticuerpos 144
4-2 Los genes completos que codifican una región variable se generan mediante la recombinación somática de segmentos génicos separados 145
4-3 En cada locus de inmunoglobulina hay múltiples segmentos génicos V contiguos 146
4-4 El reordenamiento de los segmentos génicos V, D y J es guiado por secuencias de DNA flanqueadoras 148
4-5 La reacción que recombina segmentos génicos V, D y J involucra enzimas modificadoras de DNA tanto específicas para linfocitos como ubicuas 150
4-6 La diversidad del repertorio de inmunoglobulinas se genera por medio de cuatro procesos principales 153
4-7 Los múltiples segmentos génicos heredados se usan en diferentes combinaciones 153
4-8 La adición y la sustracción variables de nucleótidos en las uniones entre los segmentos génicos contribuyen con la diversidad de la tercera región hipervariable 154
Resumen 155

Reordenamiento de los genes de receptores de las células T 155

4-9 Los segmentos génicos de los receptores de célula T están ordenados en un patrón similar al de los segmentos génicos de las inmunoglobulinas y son reordenados por las mismas enzimas 156
4-10 La diversidad de los receptores de célula T se concentra en la tercera región hipervariable 157
4-11 Los receptores de célula T γ:δ también se generan por medio de reordenamiento génico 158
Resumen 159

Variación estructural de las regiones constantes de las inmunoglobulinas 160

4-12 Las diferentes clases de inmunoglobulinas se distinguen por la estructura de sus regiones constantes de la cadena pesada 160
4-13 La región constante confiere especialización funcional al anticuerpo 161
4-14 Las células B indiferenciadas maduras expresan tanto IgM como IgD en su superficie 163
4-15 Las formas transmembrana y secretada de las inmunoglobulinas se generan a partir de transcritos alternativos de la cadena pesada 163
4-16 La IgM y la IgA pueden formar polímeros 164
Resumen 166

Diversificación secundaria del repertorio de anticuerpos 167

4-17 La desaminasa de citidina inducida por activación introduce mutaciones en genes transcritos en células B 168
4-18 Los genes de la región V reordenados se diversifican más por medio de hipermutación somática 169
4-19 En algunas especies casi toda la diversificación de los genes de inmunoglobulina ocurre después del reordenamiento génico 171
4-20 El cambio de clase permite que el mismo exón V_H ensamblado se asocie con diferentes genes C_H en el transcurso de una respuesta inmunitaria 171
Resumen 175
Resumen del capítulo 4 175

Capítulo 5 Presentación del antígeno a los linfocitos T 181

Generación de ligandos de receptor de célula T 182

5-1 Las moléculas del MHC de clase I y las del MHC de clase II transportan péptidos a la superficie celular desde dos compartimientos intracelulares 182
5-2 Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase I se transportan de manera activa desde el citosol hasta el retículo endoplásmico 183
5-3 Los péptidos para transporte al interior del retículo endoplásmico se generan en el citosol 184
5-4 El transporte retrógrado del retículo endoplásmico al citosol permite que proteínas exógenas sean procesadas para la presentación cruzada por moléculas del MHC de clase I 186
5-5 Las moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas se retienen en el retículo endoplásmico hasta que se unen a un péptido 187
5-6 Muchos virus producen inmunoevasinas que interfieren con la presentación de antígenos por moléculas del MHC de clase I 189
5-7 Los péptidos presentados por moléculas del MHC de clase II se generan en vesículas endocíticas acidificadas 190
5-8 La cadena invariable dirige moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas hacia vesículas intracelulares acidificadas 192
5-9 Una molécula especializada parecida a MHC de clase II cataliza la carga de moléculas de MHC de clase II con péptidos 193

5-10 La unión estable de péptidos a moléculas del MHC proporciona una presentación de antígenos eficaz en la superficie celular 194

Resumen 195

El complejo principal de histocompatibilidad y sus funciones 196

5-11 Muchas proteínas involucradas en el procesamiento y en la presentación de antígenos son codificadas por genes dentro del complejo principal de histocompatibilidad 197

5-12 Los productos proteínicos de los genes del MHC de clase I y del MHC de clase II son muy polimórficos 199

5-13 El polimorfismo del MHC afecta el reconocimiento de antígenos por las células T al influir sobre la unión a péptidos y sobre los contactos entre el receptor de célula T y la molécula del MHC 201

5-14 Las células T alorreactivas que reconocen moléculas del MHC no propias son muy abundantes 204

5-15 Numerosas células T responden a superantígenos 206

5-16 El polimorfismo del MHC extiende el rango de antígenos a los cuales puede responder el sistema inmunitario 207

5-17 Diversos genes con funciones especializadas en inmunidad también están codificados en el MHC 208

5-18 Moléculas especializadas del MHC de clase I actúan como ligandos para la activación y la inhibición de linfocitos citolíticos naturales 209

5-19 La familia CD1 de moléculas similares a MHC de clase I se codifica fuera del MHC y presenta lípidos microbianos a células T restringidas a CD1 211

Resumen 212

Resumen del capítulo 5 213

Parte III DESARROLLO DE REPERTORIOS DE RECEPTORES DE LINFOCITOS MADUROS

Capítulo 6 Señalización por medio de receptores del sistema inmunitario 219

Principios generales de la transducción de señales 220

6-1 Los receptores transmembrana convierten señales extracelulares en eventos bioquímicos intracelulares 220

6-2 La transducción de señal intracelular a menudo ocurre en grandes complejos multiproteínicos de señalización 221

6-3 La activación de algunos receptores genera moléculas pequeñas que actúan como segundos mensajeros 222

6-4 Las proteínas G pequeñas actúan como interruptores moleculares en muchas vías de señalización 224

6-5 Las proteínas de señalización se fijan en la membrana por medio de diversos mecanismos 224

6-6 Las proteínas de transducción de señales están organizadas en la membrana plasmática en estructuras llamadas balsas lipídicas 225

6-7 La degradación proteínica tiene una función importante en la terminación de las respuestas de señalización 226

Resumen 227

Señalización de los receptores de antígenos y activación de los linfocitos 227

6-8 Las cadenas variables de los receptores de antígenos se asocian con cadenas accesorias invariables que llevan a cabo la función de señalización del receptor 228

6-9 Los linfocitos son muy sensibles a sus antígenos específicos 229

6-10 La unión al antígeno provoca la fosforilación de las secuencias ITAM relacionadas con los receptores de antígenos 231

6-11 En las células T, ITAM totalmente fosforilados se unen a la cinasa ZAP-70 y le permiten activarse 233

6-12 La proteína ZAP-70 activada fosforila proteínas de andamiaje que median muchos de los efectos en flujo descendente de la señalización de los receptores de antígenos 233

6-13 PLC-γ se activa por tirosincinasas Tec 234

6-14 La activación de la proteína G pequeña Ras activa una cascada de cinasa de MAP, lo cual provoca la producción del factor de transcripción AP-1 235

6-15 El factor de transcripción NFAT es activado de manera indirecta por Ca^{2+} 236

6-16 El factor de transcripción NFκB se activa por las acciones de la proteincinasa C 237

6-17 La lógica de la señalización de los receptores de células B es similar a la de la señalización de los receptores de células T, pero algunos de los componentes de la señalización son específicos de las células B 239

6-18 Los ITAM también se encuentran en otros receptores ubicados sobre los leucocitos, que emiten señales para la activación celular 240

6-19 La proteína de superficie celular CD28 es un receptor coestimulador para células T indiferenciadas 240

6-20 Los receptores inhibidores localizados sobre los linfocitos ayudan a regular las respuestas inmunitarias 242

Resumen 244

Otros receptores y vías de señalización 244

6-21 Las citocinas por lo general activan vías de señalización rápidas que terminan en el núcleo 245

6-22 Los receptores de citocina forman dímeros y trímeros en la unión a ligandos 245

6-23 Los receptores de citocina están asociados a la familia JAK de tirosincinasas que activan factores de transcripción STAT 245

6-24 La señalización de citocina termina por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa 246

6-25 Los receptores que inducen apoptosis activan proteasas intracelulares especializadas llamadas caspasas 247

6-26 La vía intrínseca de la apoptosis está mediada por la liberación de citocromo c desde las mitocondrias 249

6-27 Los microbios y sus productos actúan mediante receptores de tipo Toll para activar el NFκB 249

6-28 Péptidos bacterianos, mediadores de respuestas inflamatorias, y quimiocinas emiten señales por medio de miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G 251

Resumen 253

Resumen del capítulo 6 253

Capítulo 7 Desarrollo y supervivencia de los linfocitos 257

Desarrollo de linfocitos B 259

7-1 Los linfocitos se derivan de células primordiales hematopoyéticas en la médula ósea 259

7-2 El desarrollo de células B empieza por reordenamiento del locus de cadena pesada 262

7-3 El receptor de célula pre-B pone a prueba la producción de una cadena pesada completa, y emite señales para la proliferación de células pro-B 264

7-4 La señalización de receptores de células pre-B inhibe el reordenamiento adicional del locus de cadena pesada e impone exclusión alélica 266

7-5 Las células pre-B reordenan el locus de cadena ligera y expresan inmunoglobulina de superficie celular 266

7-6 Las células B inmaduras se prueban respecto a reactividad a antígenos propios antes de que salgan de la médula ósea 268

Resumen 273

Desarrollo de células T en el timo 273

7-7 Los progenitores de células T se originan en la médula ósea, pero todos los eventos importantes en su desarrollo ocurren en el timo 274

7-8 Los precursores de célula T proliferan de manera extensa en el timo, pero casi todos mueren ahí 275

7-9 Las etapas sucesivas del desarrollo de linfocitos se caracterizan por cambios en moléculas de superficie celular 277

7-10 Timocitos en diferentes etapas de desarrollo se encuentran en diferentes partes del timo 279

7-11 Las células T con receptores α:β o γ:δ surgen a partir de un progenitor común 280

7-12 Las células T que expresan regiones V de cadena γ y δ particulares surgen en una secuencia ordenada en etapas tempranas de la vida 282

7-13 La síntesis exitosa de una cadena β reordenada permite la producción de un receptor de célula pre-T que desencadena proliferación celular y bloquea más el reordenamiento de gen que codifica la cadena β 283

7-14 Los genes que codifican para cadena α de células T pasan por reordenamientos sucesivos hasta que sobreviene selección positiva o muerte celular 286

Resumen 288

Selección positiva y selección negativa de células T 288

7-15 El tipo de MHC del estroma tímico selecciona un repertorio de células T maduras capaces de reconocer antígenos extraños presentados por el mismo tipo de MHC 289

7-16 Sólo timocitos cuyos receptores interactúan con complejos péptido propio:MHC propio pueden sobrevivir y madurar 290

7-17 La selección positiva actúa sobre un repertorio de receptores de células T con especificidad inherente para moléculas del MHC 291

7-18 La selección positiva coordina la expresión de CD4 o de CD8 con la especificidad de los receptores de células T y las funciones efectoras potenciales de las células T 292

7-19 Las células epiteliales de la corteza del timo median la selección positiva de los timocitos en desarrollo 293

7-20 Las células T que reaccionan fuertemente con antígenos ubicuos se eliminan en el timo 294

7-21 La selección negativa se conduce con más eficiencia por células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea 296

7-22 La especificidad, la fuerza, o ambas deben diferir de señales para selección negativa y positiva 297

Resumen 298

Supervivencia y maduración de linfocitos en tejidos linfoides periféricos 299

7-23 Diferentes subgrupos de linfocito se encuentran en ubicaciones particulares en tejidos linfoides periféricos 299

7-24 El desarrollo y la organización de tejidos linfoides periféricos están controlados por proteínas de la familia del factor de necrosis tumoral 300

7-25 Las señales de dirección de linfocitos hacia regiones específicas de tejidos linfoides periféricos están mediadas por quimiocinas 302

7-26 Los linfocitos que encuentran cantidades suficientes de antígenos propios por vez primera en la periferia se eliminan o se desactivan 303

7-27 La mayor parte de las células B inmaduras que llegan al bazo tienen vida breve y necesitan citocinas y señales positivas por medio de los receptores de células T para su maduración y supervivencia 304

7-28 Las células B-1 y las células B de la zona marginal son subtipos de células B distintos con especificidad de receptor de antígeno único 306

7-29 La homeostasis de célula T en la periferia se regula por citocinas e interacciones con MHC propio 307

Resumen 307

Tumores linfoides 308

7-30 Los tumores de células B a menudo ocupan el mismo sitio que sus homólogas normales 308

7-31 Los tumores de células T corresponden a un número pequeño de etapas del desarrollo de dichas células 311

7-32 Los linfomas de células B a menudo portan translocaciones cromosómicas que unen loci de inmunoglobulina a genes que regulan el crecimiento celular 312

Resumen 313

Resumen del capítulo 7 313

Preguntas 316

Parte IV RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Capítulo 8 Inmunidad mediada por células T 323

Ingreso de células T indiferenciadas y células presentadoras de antígeno en órganos linfáticos periféricos 325

8-1 Las células T indiferenciadas migran por los tejidos linfáticos periféricos, muestreando los complejos péptido:MHC en la superficie de las células dendríticas 325

8-2 La entrada de los linfocitos en los tejidos linfáticos depende de quimiocinas y moléculas de adhesión 326
8-3 La activación de integrinas por quimiocinas es la causante de la penetración de células T indiferenciadas en los ganglios linfáticos 327
8-4 Las respuestas de células T se inician en órganos linfáticos periféricos por células dendríticas activadas 331
8-5 Existen dos clases funcionales diferentes de células dendríticas 332
8-6 Las células dendríticas procesan antígenos de una amplia gama de patógenos 334
8-7 La señalización por TLR inducida por patógenos en células dendríticas inmaduras activa su migración a órganos linfáticos y fomenta el procesamiento antigénico 336
8-8 Las células dendríticas plasmocitoides detectan infecciones víricas y generan abundantes interferones tipo I y citocinas proinflamatorias 338
8-9 Los macrófagos son fagocitos que pueden ser inducidos por patógenos para presentar antígenos extraños a células T indiferenciadas 339
8-10 Las células B son muy eficientes para presentar antígenos que se unen a su inmunoglobulina de superficie 340
Resumen 342

Iniciación de células T indiferenciadas por células dendríticas activadas por patógenos 343
8-11 Moléculas de adhesión celular median la interacción inicial de células T indiferenciadas con células presentadoras de antígenos 343
8-12 Las células presentadoras de antígenos llevan tres tipos de señales para la expansión clonal y la diferenciación de células T indiferenciadas 344
8-13 La coestimulación de células T activadas dependiente de CD28 induce la expresión del factor de crecimiento de células T llamado interleucina 2 y el receptor de IL-2 de alta afinidad 345
8-14 La señal 2 puede modificarse por vías coestimuladoras adicionales 346
8-15 El reconocimiento de antígeno en ausencia de coestimulación causa la desactivación funcional o la deleción clonal de células T periféricas 347
8-16 Las células T en proliferación se diferencian en células T efectoras que no requieren coestimulación para actuar 349
8-17 Las células T se diferencian en varios subgrupos de células efectoras funcionalmente distintas 349
8-18 Las células T CD8 pueden ser activadas de distintas maneras para convertirse en células efectoras citotóxicas 352
8-19 Diversas formas de señal 3 inducen la diferenciación de células T CD4 indiferenciadas por distintas vías efectoras 352
8-20 Las células T CD4 reguladoras intervienen en el control de respuestas inmunitarias adaptativas 354
Resumen 356

Propiedades generales de las células T efectoras y sus citocinas 356
8-21 Las interacciones de células T efectoras con células blanco son iniciadas por moléculas de adhesión celular no específicas de antígenos 357
8-22 La unión con los receptores de células T dirige la liberación de moléculas efectoras y las concentra en la célula blanco 357
8-23 Las funciones efectoras de las células T son determinadas por el conjunto de moléculas efectoras que producen 358
8-24 Las citocinas pueden actuar en forma local o a distancia 359
8-25 Las citocinas y sus receptores se clasifican en familias bien definidas de proteínas estructuralmente relacionadas 361
8-26 La familia de citocinas TNF consta de proteínas triméricas que suelen unirse a la superficie celular 362
Resumen 363

Citotoxicidad mediada por células T 364
8-27 Las células T citotóxicas pueden inducir a las células blanco a sufrir la muerte celular programada 364
8-28 Las proteínas efectoras citotóxicas que desencadenan la apoptosis están contenidas en los gránulos de las células T CD8 citotóxicas 365
8-29 Las células T citotóxicas destruyen en forma selectiva blancos que expresan un antígeno específico 367
8-30 Las células T citotóxicas también actúan liberando citocinas 368
Resumen 368

Activación de macrófagos por células TH1 368
8-31 Las células TH1 tienen una función central en la activación de los macrófagos 369
8-32 La activación de macrófagos por células TH1 promueve la destrucción microbiana y debe ser regulada estrechamente para evitar lesiones hísticas 370
8-33 Las células TH1 coordinan la respuesta del hospedador a patógenos intracelulares 371
Resumen 372
Resumen del capítulo 8 372

Capítulo 9 Respuesta inmunitaria humoral 379

Activación de células B y producción de anticuerpos 380
9-1 La respuesta inmunitaria humoral inicia cuando células B que se unen a antígenos reciben señales emitidas por células T auxiliares o por ciertos antígenos microbianos solos 381
9-2 Las respuestas de las células B a los antígenos aumentan por la coligadura del correceptor de célula B 382
9-3 Las células T auxiliares activan a células B que reconocen el mismo antígeno 383
9-4 Péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC de clase II propias sobre células B activan a las células T para que sinteticen moléculas unidas a membrana y secretadas que pueden activar a una célula B 384
9-5 Las células B que se han unido a un antígeno mediante su receptor de célula B son atrapadas en las zonas de células T de tejidos linfoides secundarios 386
9-6 Las células plasmáticas secretoras de anticuerpos se diferencian a partir de células B activadas 387
9-7 La segunda fase de una respuesta inmunitaria de células B primaria ocurre cuando las células B activadas migran hacia folículos y proliferan para formar centros germinales 388

9-8 Las células B del centro germinal experimentan hipermutación somática de la región V y se seleccionan las células con mutaciones que mejoran la afinidad por el antígeno 390
9-9 El cambio de clase en respuestas de anticuerpos dependientes del timo requiere la expresión de ligando CD40 por la célula T auxiliar y es dirigido por citocinas 392
9-10 La ligadura del receptor de célula B y CD40, junto con contacto directo con células T, se requieren para sostener células B de centro germinal 394
9-11 Las células B de centro germinal se diferencian en células plasmáticas o en células de memoria 395
9-12 Las respuestas de las células B a antígenos bacterianos que tienen la capacidad intrínseca de activar células B no requieren la ayuda de las células T 396
9-13 Las respuestas de las células B a polisacáridos bacterianos no requieren la colaboración de células T específicas de péptido 397
Resumen 399

Distribución y funciones de las clases de inmunoglobulinas 400
9-14 Anticuerpos de diferentes clases operan en distintos lugares y tienen distintas funciones efectoras 400
9-15 Las proteínas de transporte que se unen a las regiones Fc de los anticuerpos transportan isotipos particulares a través de barreras epiteliales 402
9-16 Anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad pueden neutralizar toxinas bacterianas 404
9-17 Los anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad pueden inhibir la capacidad infecciosa de los virus 405
9-18 Los anticuerpos pueden bloquear la adherencia de las bacterias a las células hospedadoras 406
9-19 Los complejos anticuerpo:antígeno activan la vía clásica del complemento al unirse a C1q 406
9-20 Los receptores del complemento tienen importancia en la eliminación de complejos inmunitarios de la circulación 408
Resumen 409

Destrucción de agentes patógenos cubiertos de anticuerpos por medio de receptores Fc 409
9-21 Los receptores Fc de células accesorias son receptores de señalización específicos para Ig de diferentes clases 410
9-22 Los receptores Fc son activados por anticuerpos unidos a la superficie de agentes patógenos y les permiten a los fagocitos que los portan ingerir agentes patógenos y destruirlos 411
9-23 Los receptores Fc activan linfocitos NK para destruir dianas cubiertas con anticuerpos 412
9-24 Las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos activados se unen a anticuerpos IgE por medio del receptor Fcε de alta afinidad 413
9-25 La activación de células accesorias mediada por IgE es importante en la resistencia a infecciones por parásitos 414
Resumen 415
Resumen del capítulo 9 416

Capítulo 10 Dinámica de la inmunidad adaptativa 421

La evolución de la respuesta inmunitaria a la infección 422
10-1 La evolución de una infección puede dividirse en varias fases 422
10-2 Las respuestas inespecíficas de la inmunidad innata son necesarias para que se inicie una respuesta inmunitaria adaptativa 425
10-3 Las citocinas producidas durante la fase más temprana de una infección influyen sobre la diferenciación de células T CD4 hacia el subgrupo TH17 426
10-4 Las citocinas producidas durante las etapas tardías de una infección influyen sobre la diferenciación de células T CD4 hacia células TH1 o TH2 427
10-5 Los distintos subgrupos de células T CD4 pueden regular la diferenciación uno del otro 430
10-6 Las células T efectoras son guiadas hacia sitios de infección por quimiocinas y moléculas de adhesión recién expresadas 432
10-7 Las células T efectoras diferenciadas no son una población estática sino que siguen respondiendo a señales a medida que desempeñan sus funciones efectoras 434
10-8 Las respuestas primarias de células T CD8 a patógenos pueden ocurrir en ausencia de auxilio de CD4 435
10-9 En tejidos linfoides aparecen respuestas de anticuerpo bajo la dirección de células T auxiliares CD4 437
10-10 Las respuestas de anticuerpo se sostienen en los cordones medulares y la médula ósea 438
10-11 Los mecanismos efectores usados para eliminar una infección dependen del agente infeccioso 439
10-12 La resolución de una infección se acompaña de la muerte de casi todas las células efectoras, y la generación de células de memoria 441
Resumen 441

Memoria inmunitaria 442
10-13 La memoria inmunitaria es prolongada luego de una infección o vacunación 442
10-14 Las respuestas de células B de memoria difieren en muchos aspectos de las de células B indiferenciadas 444
10-15 La inmunización repetida permite incrementar la afinidad del anticuerpo por la hipermutación somática y la selección por el antígeno en centros germinales 445
10-16 Las células T de memoria están aumentadas de frecuencia en comparación con las células T indiferenciadas específicas para el mismo antígeno, y tienen necesidades de activación y proteínas de superficie celular distintas que las distinguen de las células T efectoras 446
10-17 Las células T de memoria son heterogéneas e incluyen subgrupos de memoria central y efector 449
10-18 El auxilio de células T CD4 se requiere para la memoria de las células T CD8, y comprende emisión de señales de CD40 e IL-2 450
10-19 En individuos inmunes, las respuestas secundaria y subsiguientes son atribuibles sobre todo a linfocitos de memoria 452
Resumen 453
Resumen del capítulo 10 454

Capítulo 11 Sistema inmunitario de las mucosas 459

Organización del sistema inmunitario de las mucosas 459
11-1 El sistema inmunitario de las mucosas protege las superficies internas del cuerpo 459
11-2 El sistema inmunitario de las mucosas quizá sea el sistema inmunitario original de vertebrados 461

11-3 El tejido linfoide relacionado con la mucosa se localiza en compartimientos definidos en el intestino 462
11-4 El intestino tiene rutas y mecanismos distintivos de captación de antígenos 464
11-5 El sistema inmunitario de las mucosas contiene grandes cantidades de linfocitos efectores, incluso en ausencia de enfermedad 466
11-6 La circulación de linfocitos dentro del sistema inmunitario de mucosas está controlada por moléculas de adhesión específicas para tejido y receptores de quimiocina 467
11-7 La preparación de linfocitos en un tejido mucoso puede inducir inmunidad protectora en otras superficies mucosas 469
11-8 La IgA secretoria es la clase de anticuerpo relacionada con el sistema inmunitario de las mucosas 469
11-9 La deficiencia de IgA es frecuente en seres humanos, pero puede superarse por medio de IgM secretoria 472
11-10 El sistema inmunitario de mucosas contiene linfocitos T poco comunes 472
Resumen 475

Respuesta de las mucosas a la infección y regulación de las respuestas inmunitarias de las mucosas 476
11-11 Los agentes patógenos entéricos causan una respuesta inflamatoria local, y la aparición de inmunidad protectora 476
11-12 El resultado de la infección por agentes patógenos intestinales es determinado por una compleja interrelación entre el microorganismo y la respuesta inmunitaria del hospedador 478
11-13 El sistema inmunitario de las mucosas debe mantener un equilibrio entre inmunidad protectora y homeostasis para un gran número de antígenos extraños diferentes 480
11-14 El intestino sano contiene grandes cantidades de bacterias, pero no genera inmunidad productiva contra ellas 482
11-15 Las respuestas inmunitarias planas a bacterias comensales desencadenan enfermedad intestinal 485
11-16 Los helmintos intestinales desencadenan fuertes respuestas inmunitarias mediadas por TH2 485
11-17 Otros parásitos eucarióticos desencadenan inmunidad protectora y enfermedad en el intestino 488
11-18 Las células dendríticas en superficies mucosas favorecen la inducción de tolerancia en condiciones fisiológicas, y mantienen la presencia de inflamación fisiológica 488
Resumen 489
Resumen del capítulo 11 490

Parte V EL SISTEMA INMUNITARIO EN SALUD Y ENFERMEDAD

Capítulo 12 Fallas de los mecanismos de defensa del hospedador 497

Evasión y alteración de defensas inmunitarias 498
12-1 La variación antigénica permite a los patógenos escapar del sistema inmunitario 498
12-2 Algunos virus persisten *in vivo* al dejar de replicarse hasta que la respuesta inmunitaria disminuye 501
12-3 Algunos patógenos resisten a la destrucción por mecanismos de defensa del hospedador, o los aprovechan para sus propios fines 502
12-4 La inmunodepresión o las respuestas inmunitarias inapropiadas pueden contribuir a enfermedad persistente 504
12-5 Las respuestas inmunitarias pueden contribuir de modo directo a la patogenia 506
12-6 Las células T reguladoras pueden afectar el resultado de una enfermedad infecciosa 506
Resumen 507

Enfermedades por inmunodeficiencia 507
12-7 El antecedente de infecciones repetidas sugiere diagnóstico de inmunodeficiencia 507
12-8 Las enfermedades por inmunodeficiencia hereditaria se producen por defectos genéticos recesivos 508
12-9 Las concentraciones bajas de anticuerpos causan incapacidad para eliminar bacterias extracelulares 509
12-10 Algunas deficiencias de anticuerpos pueden ser causadas por defectos de la función de células B o T 512
12-11 Los defectos de componentes del complemento causan función inmunitaria humoral defectuosa 514
12-12 Los defectos en células fagocíticas permiten infecciones bacterianas diseminadas 515
12-13 Los defectos de la diferenciación de células T pueden dar por resultado inmunodeficiencias combinadas graves 517
12-14 Los defectos del reordenamiento de gen que codifican los receptores de antígenos originan SCID 519
12-15 Los defectos de señalización desde receptores de antígenos de células T pueden causar inmunodeficiencia grave 520
12-16 Los defectos genéticos de la función del timo que bloquean el desarrollo de células T causan inmunodeficiencias graves 520
12-17 Las vías normales de la defensa del hospedador contra bacterias intracelulares se establecen con exactitud por deficiencias genéticas de IFN-γ e IL-12, y sus receptores 522
12-18 El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X se relaciona con infección letal por virus de Epstein-Barr y con la aparición de linfomas 523
12-19 Las anomalías genéticas en la vía citotóxica secretora de linfocitos causan linfoproliferación y respuestas inflamatorias descontroladas a infecciones víricas 523
12-20 El trasplante de médula ósea o la terapia génica pueden ser útiles para corregir defectos genéticos 525
12-21 Las inmunodeficiencias secundarias son causas predisponentes importantes de infección y muerte 526
Resumen 527

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) 527
12-22 La mayoría de los individuos infectados por VIH progresa con el tiempo a sida 528
12-23 El VIH es un retrovirus que infecta células T CD4, células dendríticas y macrófagos 530
12-24 La variación genética en el hospedador puede alterar la tasa de progresión de la enfermedad 532

12-25 Una deficiencia genética del correceptor CCR5 confiere resistencia a la infección por VIH in vivo 532
12-26 El RNA del VIH se transcribe por la transcriptasa inversa vírica hacia el DNA que se integra en el genoma de la célula hospedadora 534
12-27 La replicación del VIH sólo ocurre en células T activadas 536
12-28 El tejido linfoide es el principal reservorio de infección por VIH 537
12-29 La respuesta inmunitaria controla el VIH pero no lo elimina 538
12-30 La destrucción de la función inmunitaria como resultado de infección por VIH lleva a incremento de la susceptibilidad a infección oportunista y finalmente a la muerte 540
12-31 Los fármacos que bloquean la replicación de VIH producen un rápido decremento de los títulos de virus infecciosos, y un incremento de las células T CD4 540
12-32 El VIH acumula muchas mutaciones en el transcurso de la infección y la farmacoterapia pronto va seguida por aparición de variantes resistentes a fármacos 542
12-33 La vacunación contra VIH es una solución atractiva, pero plantea muchas dificultades 543
12-34 La prevención y educación son un método para controlar la diseminación del VIH y el sida 545
Resumen 545
Resumen del capítulo 12 546

Capítulo 13 Alergia e hipersensibilidad 555

Sensibilización y producción de IgE 557

13-1 Los alergenos suelen entrar a través de las mucosas en dosis bajas, una vía que favorece la producción de IgE 557
13-2 Las enzimas con frecuencia desencadenan alergia 558
13-3 El cambio de clase a IgE en los linfocitos B es favorecido por las señales específicas 559
13-4 Factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la alergia mediada por IgE 560
13-5 Las células T reguladoras pueden controlar las respuestas alérgicas 565
Resumen 565

Mecanismos efectores en las reacciones alérgicas 566

13-6 La mayor parte de la IgE está unida a las células e involucra mecanismos efectores del sistema inmunitario por diferentes vías de otros isotipos de anticuerpo 567
13-7 Las células cebadas residen en tejidos y coordinan reacciones alérgicas 567
13-8 Los eosinófilos en condiciones normales están sujetos a un control estricto para prevenir las respuestas tóxicas inadecuadas 569
13-9 Los eosinófilos y los basófilos producen inflamación y lesión de los tejidos en las reacciones alérgicas 571
13-10 Las reacciones alérgicas pueden dividirse en respuestas de fase inmediata y de fase tardía 571
13-11 Los efectos clínicos de las reacciones alérgicas varían según el sitio de activación de las células cebadas 572
13-12 La inhalación de alergenos se acompaña de la aparición de rinitis y asma 574
13-13 La alergia cutánea se manifiesta como urticaria o como eccema crónico 576
13-14 La alergia a los alimentos produce reacciones generales y síntomas circunscritos al intestino 577
13-15 La enfermedad celiaca es un modelo de inmunopatología específica de antígeno 578
13-16 La alergia puede tratarse inhibiendo la producción de IgE o las vías efectoras activadas por el enlace cruzado de IgE de la superficie celular 580
Resumen 583

Enfermedades por hipersensibilidad 583

13-17 Antígenos inocuos pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo II en individuos susceptibles al unirse a las superficies de las células sanguíneas en la circulación 583
13-18 Las enfermedades generales causadas por la formación de complejos inmunitarios pueden presentarse tras la administración de grandes cantidades de antígenos mal catabolizados 583
13-19 Las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío son mediadas por las células TH1 y por células T CD8 citotóxicas 585
13-20 La mutación en las moléculas reguladoras de la inflamación puede ocasionar respuestas inflamatorias de hipersensibilidad que producen “enfermedades autoinflamatorias” 588
13-21 La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria relativamente común con una etiología compleja 590
Resumen 591
Resumen del capítulo 13 591

Capítulo 14 Autoinmunidad y trasplante 599

Generación e interrupción de la autotolerancia 600

14-1 Una función decisiva del sistema inmunitario es distinguir lo propio de lo ajeno 600
14-2 Múltiples mecanismos de tolerancia normalmente previenen la autoinmunidad 602
14-3 La deleción central o la inactivación de los linfocitos recién formados es el primer punto de verificación de la autotolerancia 603
14-4 Los linfocitos que fijan autoantígenos con afinidad relativamente baja por lo general los ignoran pero en algunas circunstancias se vuelven activos 603
14-5 Los antígenos en los sitios con privilegio inmunitario no inducen un ataque inmunitario pero pueden servir como blancos 605
14-6 Las células T autorreactivas que expresan citocinas específicas pueden ser no patógenas o suprimir linfocitos patógenos 606
14-7 Las células T reguladoras pueden controlar las respuestas autoinmunitarias en diversas etapas 607
Resumen 609

Enfermedades autoinmunitarias y mecanismos patógenos 610

14-8 Las respuestas inmunitarias adaptativas específicas para autoantígenos pueden ocasionar enfermedades autoinmunitarias 610

14-9 Las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse en agrupamientos que típicamente son específicos de órganos o generales 611

14-10 Múltiples aspectos del sistema inmunitario típicamente son reclutados en las enfermedades autoinmunitarias 612

14-11 Las enfermedades autoinmunitarias crónicas se presentan a través de la retroalimentación positiva derivada de la inflamación, la incapacidad para despejar el autoantígeno y de una ampliación de la respuesta inmunitaria 615

14-12 Tanto el anticuerpo como las células T efectoras pueden ocasionar lesiones en los tejidos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias 617

14-13 Los autoanticuerpos dirigidos contra los eritrocitos favorecen su destrucción 617

14-14 La fijación de dosis sublíticas de complemento a las células de los tejidos estimula una respuesta inflamatoria potente 619

14-15 Los autoanticuerpos contra los receptores producen enfermedad al estimular o bloquear la función del receptor 620

14-16 Los autoanticuerpos contra los antígenos extracelulares producen lesión inflamatoria por mecanismos afines a las reacciones de hipersensibilidad de tipo II y de tipo III 621

14-17 Las células T específicas para los autoantígenos suelen ocasionar lesión directa en los tejidos y mantener las respuestas de autoanticuerpo 622

Resumen 625

Fundamento genético y ambiental de la autoinmunidad 626

14-18 Las enfermedades autoinmunitarias tienen un importante componente genético 626

14-19 Un defecto en un solo gen puede ocasionar enfermedad autoinmunitaria 627

14-20 Diversos métodos han permitido esclarecer la base genética de la autoinmunidad 628

14-21 Los genes que predisponen a la autoinmunidad corresponden a categorías que afectan uno o más de los mecanismos de tolerancia 631

14-22 Los genes del MHC tienen una función importante en el control de la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias 631

14-23 Sucesos externos que inician la autoinmunidad 634

14-24 Las infecciones pueden desencadenar enfermedades autoinmunitarias al proporcionar un medio que favorece la activación de los linfocitos 634

14-25 La reactividad cruzada entre las moléculas extrañas en los microorganismos patógenos y las moléculas propias pueden desencadenar respuestas contra lo propio y enfermedades autoinmunitarias 635

14-26 Los fármacos y las toxinas pueden ocasionar síndromes autoinmunitarios 636

14-27 Pueden necesitarse eventos fortuitos para el inicio de la autoinmunidad 637

Resumen 637

Respuestas a los aloantígenos y rechazo de trasplantes 637

14-28 El rechazo de injerto es una respuesta inmunitaria mediada principalmente por las células T 638

14-29 La compatibilidad del MHC entre el donador y el receptor mejora el desenlace del trasplante 639

14-30 En los injertos con MHC idénticos, el rechazo es causado por péptidos de otros aloantígenos unidos a las moléculas del MHC del injerto 640

14-31 Hay dos formas de presentar aloantígenos del trasplante a las células T del receptor 641

14-32 Los anticuerpos que reaccionan con el endotelio pueden producir rechazo hiperagudo del injerto 642

14-33 El rechazo crónico de órganos es causado por la lesión vascular inflamatoria del injerto 643

14-34 Diversos órganos son trasplantados en forma sistemática en medicina clínica 644

14-35 Lo opuesto al rechazo del injerto es la enfermedad de injerto contra hospedador 645

14-36 Las células T reguladoras intervienen en las respuestas inmunitarias alorreactivas 646

14-37 El feto es un aloinjerto que es tolerado de forma repetida 647

Resumen 648

Resumen del capítulo 14 648

Capítulo 15 Manipulación de la respuesta inmunitaria 655

Regulación extrínseca de las respuestas inmunitarias adversas 655

15-1 Los corticosteroides son antiinflamatorios potentes que alteran la transcripción de muchos genes 656

15-2 Los fármacos citotóxicos producen inmunosupresión al destruir las células en fase de división y conllevan efectos secundarios importantes 657

15-3 La ciclosporina A, el tacrolimús (FK506) y la rapamicina (sirolimús) son agentes inmunosupresores potentes que interfieren en la señalización de las células T 658

15-4 Los fármacos inmunosupresores son sondas útiles para identificar vías de señalización intracelular en los linfocitos 659

15-5 Se han utilizado anticuerpos contra moléculas de superficie celular para eliminar subgrupos de linfocitos específicos o inhibir la función celular 661

15-6 Los anticuerpos pueden modificarse mediante técnicas de ingeniería para reducir su inmunogenicidad en el ser humano 661

15-7 Se pueden utilizar anticuerpos monoclonales para prevenir el rechazo de aloinjertos 662

15-8 Se pueden utilizar agentes biológicos para aliviar y suprimir las enfermedades autoinmunitarias 664

15-9 El agotamiento o la inhibición de los linfocitos autorreactivos puede tratar las enfermedades autoinmunitarias 666

15-10 La interferencia en las vías coestimuladoras para la activación de los linfocitos podría ser un tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias 668

15-11 La inducción de las células T reguladoras mediante el tratamiento con anticuerpos puede inhibir las enfermedades autoinmunitarias 668

15-12 Diversos fármacos de uso común tienen propiedades inmunomoduladoras 670

15-13 Se puede utilizar la administración controlada de antígenos para modificar las características de una respuesta específica de antígeno 671

Resumen 672

Utilización de la respuesta inmunitaria para atacar tumores **672**

15-14 El desarrollo de tumores trasplantables en los ratones condujo al descubrimiento de las respuestas inmunitarias protectoras contra los tumores 673

15-15 Los tumores pueden evadir el rechazo de múltiples maneras 674

15-16 Las células T pueden reconocer antígenos específicos en tumores humanos y se está probando la transferencia adoptiva de células T en pacientes con cáncer 678

15-17 Anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, solos o vinculados con toxinas, pueden controlar el crecimiento tumoral 682

15-18 La intensificación de la respuesta inmunitaria a los tumores mediante la vacunación promete buenos resultados en la prevención y en el tratamiento del cáncer 684

Resumen 687

Manipulación de la respuesta inmunitaria para atacar infecciones **687**

15-19 Existen varios requisitos para una vacuna eficaz 689

15-20 La historia de la vacunación contra *Bordetella pertussis* ilustra la importancia de desarrollar una vacuna eficaz que se perciba como segura 690

15-21 Se han desarrollado vacunas conjugadas como resultado de la comprensión de la forma en que las células T y las B ayudan en una respuesta inmunitaria 691

15-22 El uso de adyuvantes es otro método importante para intensificar la inmunogenicidad de las vacunas 693

15-23 Las vacunas de virus vivos atenuados suelen ser más potentes que las vacunas de virus “muertos” y pueden volverse más seguras con el empleo de tecnología de DNA recombinante 695

15-24 Se pueden desarrollar vacunas de bacterias vivas atenuadas mediante la selección de mutantes no patógenos o desactivados 696

15-25 Los péptidos sintéticos de antígenos protectores pueden provocar inmunidad protectora 696

15-26 La vía de vacunación es un factor importante que determina el éxito 697

15-27 La inmunidad protectora puede inducirse al inyectar DNA que codifica antígenos microbianos y citocinas humanas en el músculo 698

15-28 La eficacia de una vacuna puede intensificarse al dirigirla a sitios de presentación de antígenos 699

15-29 Una pregunta importante es si se puede utilizar la vacunación con fines terapéuticos para controlar las infecciones crónicas existentes 700

15-30 La modulación del sistema inmunitario podría utilizarse para inhibir las respuestas inmunopatológicas a los agentes infecciosos 701

Resumen 702

Resumen del capítulo 15 702

Parte VI ORÍGENES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

Capítulo 16 Evolución del sistema inmunitario **711**

Evolución del sistema inmunitario innato **712**

16-1 La evolución del sistema inmunitario puede estudiarse al comparar los genes expresados por diferentes especies 712

16-2 Es probable que los péptidos antimicrobianos sean las defensas inmunitarias más antiguas 713

16-3 Los receptores de tipo Toll pueden representar el sistema más antiguo de reconocimiento de agentes patógenos 714

16-4 Los genes del receptor de tipo Toll han experimentado diversificación extensa en algunas especies de invertebrados 716

16-5 Un segundo sistema de reconocimiento en *Drosophila* homólogo a la vía del receptor de TNF de los mamíferos proporciona protección contra bacterias gramnegativas 717

16-6 Un sistema de complemento ancestral opsoniza agentes patógenos para su captación por células fagocíticas 717

16-7 La vía de la lectina de activación del complemento evolucionó en los invertebrados 719

Resumen 720

Evolución de la respuesta inmunitaria adaptativa **720**

16-8 Algunos invertebrados generan diversidad extensa en un repertorio de genes de tipo inmunoglobulina 721

16-9 Los agnatos poseen un sistema inmunitario adaptativo que utiliza reordenamiento génico somático para diversificar receptores construidos a partir de dominios LRR 722

16-10 La inmunidad adaptativa basada en un repertorio diversificado de genes de tipo inmunoglobulina apareció de manera repentina en los peces cartilaginosos 724

16-11 El blanco del transposón pudo haber sido un gen codificador de un receptor de superficie celular que portaba un dominio V de tipo inmunoglobulina 725

16-12 Diferentes especies generan diversidad de inmunoglobulinas de distintos modos 726

16-13 Los receptores de célula T tanto α:β como γ:δ están presentes en los peces cartilaginosos 727

16-14 Las moléculas del MHC clases I y II también se encuentran por vez primera en los peces cartilaginosos 728

Resumen 729

Resumen del capítulo 6 729

Apéndice I Caja de herramientas del inmunólogo 735

Inmunización 735

A-1 Haptenos 736
A-2 Rutas de inmunización 738
A-3 Efectos de la dosis de antígeno 738
A-4 Adyuvantes 738

Detección, medición e identificación de anticuerpos, y su uso como instrumentos de investigación y diagnóstico 740

A-5 Cromatografía de afinidad 741
A-6 Radioinmunoanálisis (RIA), prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA), y análisis de inhibición competitiva 741
A-7 Hemaglutinación y tipificación de sangre 743
A-8 Reacción de precipitina 744
A-9 Diálisis de equilibrio: medición de la afinidad y avidez de anticuerpo 745
A-10 Anticuerpos contra inmunoglobulina 746
A-11 Pruebas de Coombs y la detección de incompatibilidad Rhesus 747
A-12 Anticuerpos monoclonales 748
A-13 Los bacteriófagos despliegan bibliotecas para la producción de región V de anticuerpo 750
A-14 Microscopia de inmunofluorescencia 751
A-15 Microscopia inmunoelectrónica 753
A-16 Inmunohistoquímica 753
A-17 Inmunoprecipitación y coinmunoprecipitación 754
A-18 Inmunoelectrotransferencia (electrotransferencia Western) 755
A-19 El uso de anticuerpos en el aislamiento e identificación de genes y sus productos 756

Aislamiento de linfocitos 758

A-20 Aislamiento de linfocitos de sangre periférica con técnica de centrifugación por gradiente de densidad 758
A-21 Aislamiento de linfocitos a partir de tejidos que no son sangre 758
A-22 Citometría de flujo y análisis FACS 759
A-23 Aislamiento de linfocitos usando cuentas magnéticas cubiertas con anticuerpos 761
A-24 Aislamiento de líneas de células T homogéneas 761

Caracterización de especificidad, frecuencia y función del linfocito 762

A-25 Cultivo de dilución limitante 763
A-26 Análisis ELISPOT 763
A-27 Identificación de subgrupos funcionales de células T por medio de tinción para citocinas 764
A-28 Identificación de especificidad de receptor de célula T usando tetrámeros de MHC:péptido 765
A-29 Valoración de la diversidad del repertorio de células T mediante “espectrotipificación” 766
A-30 Análisis con biosensor para medir los índices de asociación y disociación de receptores de antígeno por sus ligandos 768
A-31 Estimulación de la proliferación de linfocitos por medio de tratamiento con mitógenos policlonales o antígeno específico 769
A-32 Mediciones de apoptosis con análisis TUNEL 770
A-33 Análisis para células citotóxicas 770
A-34 Análisis para células T CD4 770
A-35 Micromatriz multigénica 772

Detección de inmunidad *in vivo* 772

A-36 Valoración de inmunidad protectora 772
A-37 Transferencia de inmunidad protectora 773
A-38 Prueba de tuberculina 774
A-39 Práctica de pruebas para respuestas alérgicas 774
A-40 Análisis de respuestas inmunitarias y competencia inmunitaria en seres humanos 775
A-41 Reacción de Arthus 776

Manipulación del sistema inmunitario 777

A-42 Transferencia adoptiva de linfocitos 777
A-43 Transferencias de célula hematopoyética primordial 777
A-44 Agotamiento de células T in vivo 777
A-45 Eliminación in vivo de células B 778
A-46 Ratones transgénicos 778
A-47 Deleción de gen por medio de alteración dirigida 779

Apéndice II Antígenos CD 783

Apéndice III Citocinas y sus receptores 799

Apéndice IV Quimiocinas y sus receptores 802

Apéndice V Constantes inmunológicas 804

Biografías 805

Glosario 806

Índice alfabético 835

PARTE I

Introducción a la inmunobiología y a la inmunidad innata

Capítulo 1 Conceptos básicos en inmunología
Principios de inmunidad innata y adaptativa
Mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa

Capítulo 2 Inmunidad innata
Primera línea de defensa del hospedador
Reconocimiento de patrones en el sistema inmunitario innato
El sistema de complemento y la inmunidad innata
Respuestas innatas inducidas a las infecciones

1

Conceptos básicos en inmunología

Inmunología es el estudio de la defensa del organismo contra las infecciones. El ser humano vive rodeado de microorganismos, muchos de los cuales causan enfermedades. Aun así, pese a esta exposición continua, sólo rara vez sobreviene alguna patología. ¿De qué manera se defiende el organismo? Cuando ocurre una infección, ¿cómo elimina el cuerpo al invasor y se cura por sí solo? Por último, ¿por qué se produce inmunidad duradera a muchas enfermedades infecciosas que se encuentran una vez y se superan? Éstas son preguntas abordadas por la inmunología, que se estudia para entender las defensas del organismo contra las infecciones en los ámbitos celular y molecular.

La inmunología es una ciencia relativamente nueva. Su origen por lo general se atribuye a **Edward Jenner** (fig. 1-1), quien a finales del siglo XVIII observó que la vacuna, una enfermedad relativamente leve, parecía conferir protección contra la viruela, una enfermedad a menudo fatal. En 1796, Jenner demostró que la inoculación con vacuna podía proteger contra la viruela. Llamó al procedimiento **vacunación,** y este término aún se usa para describir la inoculación de individuos sanos con cepas debilitadas o atenuadas de agentes que causan enfermedades, a fin de proporcionar protección contra estas últimas. Aunque el atrevido experimento de Jenner fue exitoso, se requirieron casi dos siglos para que la vacunación contra la viruela se hiciera universal, un avance que permitió que en 1979 la Organización Mundial de la Salud anunciara que se había erradicado la viruela (fig. 1-2), tal vez el más grande triunfo de la medicina moderna.

Cuando Jenner introdujo la vacunación, nada sabía de los agentes infecciosos que causan enfermedades: no fue sino hasta finales del siglo XIX que **Robert Koch** probó que las enfermedades infecciosas se originan por microorganismos, cada uno de los cuales produce una enfermedad particular. Ahora se reconocen cuatro categorías amplias de agentes que causan enfermedades, o **agentes patógenos**: virus, bacterias, hongos y los microorganismos eucariotas unicelulares y los multicelulares llamados en conjunto parásitos.

Los descubrimientos de Koch y de otros grandes microbiólogos del siglo XIX extendieron la estrategia de vacunación de Jenner contra otras enfermedades. Durante el decenio de 1880, **Louis Pasteur** ideó una vacuna contra el cólera en pollos y creó una vacuna contra la rabia que resultó ser un éxito espectacular en su primera prueba en un niño mordido por un perro rabioso. Estos triunfos prácticos llevaron a una búsqueda del mecanismo de protección y al desarrollo de la ciencia de la inmunología. A principios del decenio de 1890, **Emil von Behring** y **Shibasaburo Kitasato** descubrieron que el suero de animales inmunes a la difteria o al

Fig. 1-1. Edward Jenner. Retrato por John Raphael Smith. Reproducido por cortesía de la Yale University, Harvey Cushing/John Hay Whitney Medical Library.

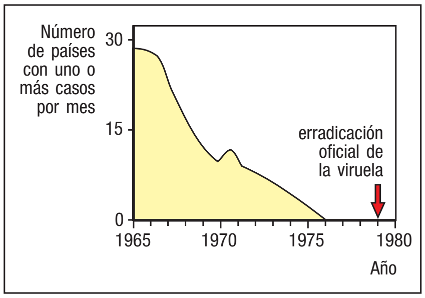


Fig. 1-2. La erradicación de la viruela por medio de vacunación. Luego de un periodo de tres años durante el cual no se registraron casos de viruela, la Organización Mundial de la Salud pudo anunciar en 1979 que se había erradicado la viruela, y se suspendió la vacunación. No obstante, se han retenido algunas reservas en laboratorios, y algunos temen que éstas sean una fuente a partir de la cual el virus podría resurgir.

tétanos contenía una “actividad antitóxica” específica, que podía conferir protección de corta duración contra los efectos de las toxinas diftérica o tetánica en personas. Esta actividad se debió a las proteínas que ahora se denominan **anticuerpos,** que se unieron de modo específico a las toxinas y neutralizaron su actividad.

Las respuestas del ser humano contra infecciones provocadas por agentes patógenos potenciales se conocen como **respuestas inmunitarias**. Una respuesta inmunitaria específica, como la producción de anticuerpos contra un agente patógeno particular o sus productos, se conoce como una **respuesta inmunitaria adaptativa** porque aparece durante el lapso de vida de un individuo como una adaptación a la infección por ese agente patógeno. En muchos casos, una respuesta inmunitaria adaptativa también da por resultado el fenómeno conocido como memoria inmunitaria, que confiere **inmunidad protectora** de por vida a reinfección por el mismo agente patógeno. Ésta es sólo una de las características que distinguen entre respuesta inmunitaria adaptativa y la **respuesta inmunitaria innata**, o inmunidad innata, que siempre está inmediatamente disponible para combatir una amplia gama de agentes patógenos, pero no lleva a inmunidad duradera, y no es específica para microorganismo patógeno individual alguno. En la época en que von Behring creaba la terapia con suero para la difteria, la inmunidad innata se conocía en primera instancia por los estudios del gran inmunólogo ruso **Elie Metchnikoff**, quien descubrió que muchos microorganismos podían ser envueltos y digeridos por células fagocíticas, que llamó “macrófagos. Estas células siempre están presentes y listas para actuar y son un componente de primera línea de las respuestas inmunitarias innatas. En cambio, una respuesta inmunitaria adaptativa tarda en aparecer y es muy específica; por ejemplo, los anticuerpos contra el virus de la gripe no protegerán contra el virus de la poliomielitis.

Rápidamente quedó claro que podía inducirse formación de anticuerpos contra una vasta gama de sustancias. Esas sustancias se llamaron **antígenos** porque podían estimular la *gen*eración de *anti*cuerpos. Mucho tiempo después se descubrió que la producción de anticuerpos no es la única función de las respuestas inmunitarias adaptativas y el término antígeno ahora se usa para describir cualquier sustancia que el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer y a la que puede responder. Las proteínas, las glucoproteínas y los polisacáridos de agentes patógenos son los antígenos a los cuales el sistema inmunitario normalmente responde, pero puede reconocer y responder a una gama mucho más amplia de estructuras químicas, de ahí su capacidad para producir respuestas inmunitarias alérgicas a metales como el níquel, a fármacos como la penicilina, y a sustancias químicas orgánicas en las hojas de la hiedra venenosa. Juntas, las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa proporcionan un sistema de defensa notoriamente eficaz. Muchas infecciones se manejan con buenos resultados por medio de inmunidad innata, y no causan enfermedad; las que no se pueden resolver desencadenan una respuesta inmunitaria adaptativa y, si se superan, a menudo van seguidas por memoria inmunitaria duradera, que evita enfermedad si ocurre reinfección.

Este libro se enfocará principalmente en los diversos mecanismos de la inmunidad adaptativa, mediante los cuales los leucocitos especializados conocidos como **linfocitos** reconocen agentes patógenos o células infectadas y se dirigen hacia los mismos. Sin embargo, se verá que las acciones del sistema inmunitario innato son un prerrequisito para la aparición de inmunidad adaptativa y que las células que participan en las respuestas inmunitarias innatas también lo hacen en las adaptativas. De hecho, casi todas las maneras en las cuales la respuesta inmunitaria adaptativa destruye microorganismos invasores dependen del enlace entre el reconocimiento específico para antígeno del agente patógeno y la activación de los mismos mecanismos destructivos que se usan en la inmunidad innata.

En este capítulo se presentan primero los principios de las inmunidades innata y adaptativa, las células del sistema inmunitario, los tejidos en los cuales se desarrollan y los tejidos a través de los cuales circulan. Luego se esbozan las funciones especializadas de los diferentes tipos de células, y los mecanismos por medio de los cuales eliminan infección.

Principios de inmunidad innata y adaptativa

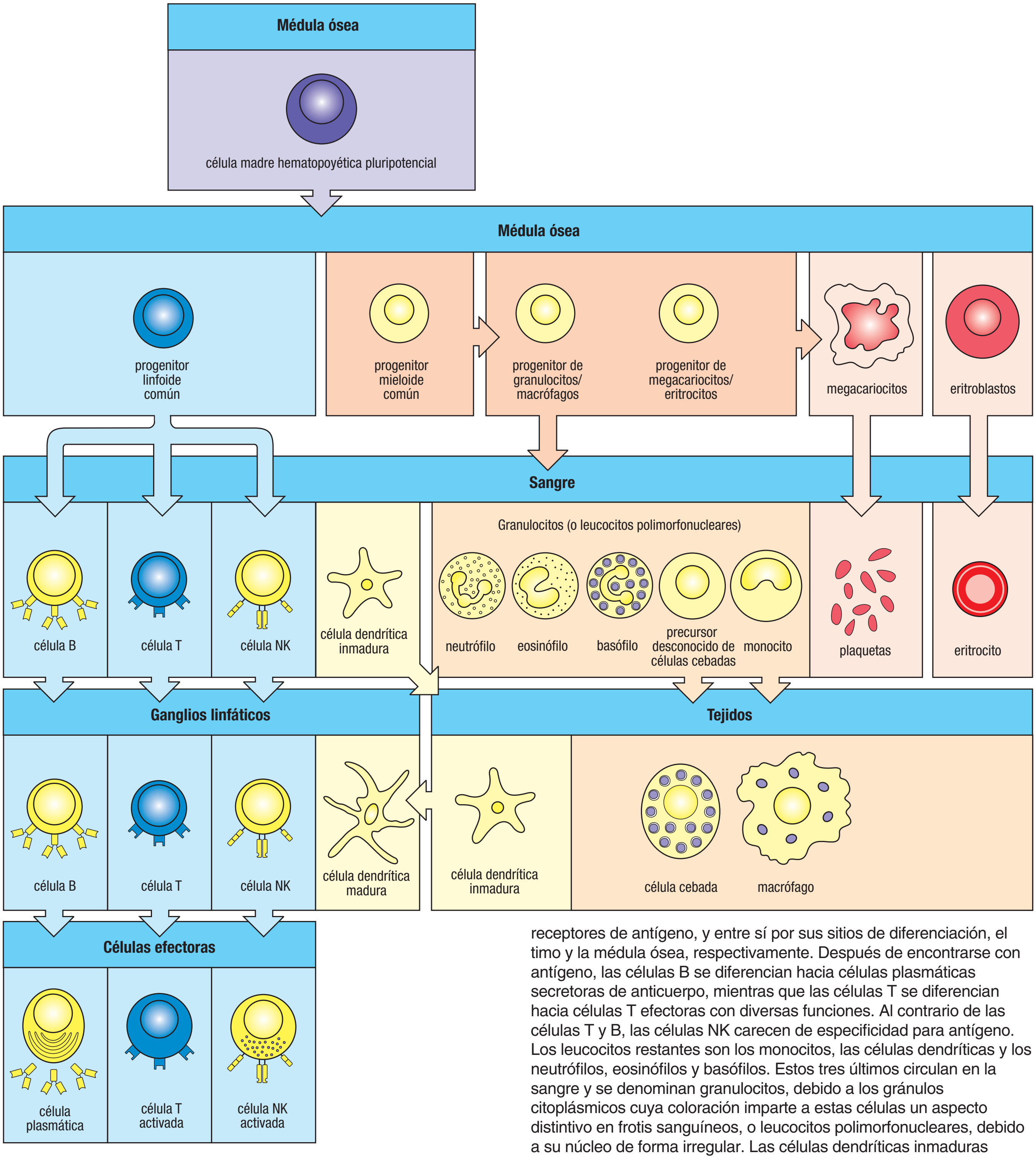
El cuerpo está protegido contra agentes infecciosos y el daño que causan, y contra otras sustancias perjudiciales, como toxinas de insectos, mediante diversas células y moléculas efectoras que, juntas, constituyen el **sistema inmunitario**. En esta parte del capítulo se comentan los principios de mayor importancia que fundamentan a las respuestas inmunitarias, y se presentan las células y los tejidos del sistema inmunitario de los cuales depende la respuesta inmunitaria.

1-1 Funciones de la respuesta inmunitaria

Para proteger al individuo con eficacia contra enfermedad, el sistema inmunitario debe satisfacer cuatro tareas principales. La primera es el **reconocimiento inmunitario**: es necesario detectar la presencia de una infección. Esta tarea es llevada a cabo tanto por los leucocitos del sistema inmunitario innato, que proporcionan una respuesta inmediata, como por los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo. La segunda tarea es contener la infección y de ser posible eliminarla por completo, lo que pone en marcha **funciones efectoras inmunitarias**, como el sistema de proteínas sanguíneas del complemento, los anticuerpos y las capacidades destructivas de los linfocitos y de los otros leucocitos. Al mismo tiempo, la respuesta inmunitaria debe mantenerse controlada de modo que no dañe por sí misma al organismo. De esta manera, la **regulación inmunitaria**, o la capacidad del sistema inmunitario para autorregularse, es una importante característica de las respuestas inmunitarias, y el fracaso de esa regulación contribuye a enfermedades como alergia y enfermedad autoinmunitaria. La cuarta tarea es proteger al individuo contra enfermedades recurrentes debidas a los mismos agentes patógenos. Una característica singular del sistema inmunitario adaptativo es que tiene la capacidad de generar **memoria inmunitaria**, de modo que una vez expuesta a un agente infeccioso, una persona monta una respuesta inmediata y más fuerte contra cualquier exposición subsiguiente al mismo; es decir, tendrá inmunidad protectora contra dicho agente. Encontrar maneras de generar inmunidad duradera a agentes patógenos que no la desencadenan de modo natural es uno de los más grandes desafíos que encaran los inmunólogos en la actualidad.

Cuando un sujeto tiene contacto por vez primera con un agente infeccioso, las defensas iniciales contra infección son barreras físicas y químicas que evitan que los microbios entren al cuerpo; éstas por lo general no se consideran parte del sistema inmunitario propiamente dicho, y sólo es cuando tales barreras son superadas o evadidas que el sistema inmunitario entra en juego. Las primeras células en responder son leucocitos fagocíticos, como los macrófagos, que forman parte del sistema inmunitario innato. Estas células tienen la capacidad para ingerir y matar microbios al producir diversas sustancias químicas tóxicas y enzimas degradantes potentes. La inmunidad innata es de origen antiguo, en todos los animales y en todas las plantas se encuentra alguna forma de defensa innata contra las enfermedades. Por ejemplo, se cree que los macrófagos de los seres humanos y de otros vertebrados son los descendientes evolutivos directos de las células fagocíticas presentes en animales más simples, como las que Metchnikoff observó en el invertebrado estrella de mar.

Las respuestas inmunitarias innatas ocurren con rapidez en el momento de la exposición a un microorganismo infeccioso. El sistema inmunitario adaptativo, que se superpone con la respuesta inmunitaria innata, pero que tarda días más que horas en aparecer, tiene la capacidad de eliminar infecciones con mayor eficiencia que la respuesta inmunitaria innata. Sólo está presente en vertebrados y depende de funciones de reconocimiento en extremo específicas de linfocitos, que tienen la capacidad para distinguir el agente patógeno particular y enfocar la respuesta inmunitaria más enérgicamente en él. Estas células pueden reconocer antígenos individuales y responder a los mismos, por medio de **receptores de antígenos** muy especializados sobre la superficie de linfocitos. Los miles de millo-



Médula ósea
célula madre hematopoyética pluripotencial
Médula ósea
progenitor linfoide común
progenitor mieloide común
progenitor de granulocitos/ macrófagos
progenitor de megacariocitos/ eritrocitos
megacariocitos
eritroblastos
Sangre
célula B
célula T
célula NK
célula dendrítica inmadura
Granulocitos (o leucocitos polimorfonucleares)
neutrófilo
eosinófilo
basófilo
precursor desconocido de células cebadas
monocito
plaquetas
eritrocito
Ganglios linfáticos
célula B
célula T
célula NK
célula dendrítica madura
Tejidos
célula dendrítica inmadura
célula cebada
macrófago
Células efectoras
célula plasmática
célula T activada
célula NK activada

Fig. 1-3. Todos los elementos celulares de la sangre, incluso las células del sistema inmunitario, surgen a partir de células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales en la médula ósea. Estas células pluripotenciales se dividen y producen dos tipos de células primordiales. Un progenitor linfoide común da lugar a la línea linfoide (fondo azul) de leucocitos, los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos T y B. Un progenitor mieloide común da lugar a la línea mieloide (fondos de color rosado y amarillo), que comprende el resto de los leucocitos, los eritrocitos y los megacariocitos que producen plaquetas importantes en la coagulación de la sangre. Los linfocitos T y B se distinguen de los otros leucocitos por la posesión de receptores de antígeno, y entre sí por sus sitios de diferenciación, el timo y la médula ósea, respectivamente. Después de encontrarse con antígeno, las células B se diferencian hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpo, mientras que las células T se diferencian hacia células T efectoras con diversas funciones. Al contrario de las células T y B, las células NK carecen de especificidad para antígeno. Los leucocitos restantes son los monocitos, las células dendríticas y los neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Estos tres últimos circulan en la sangre y se denominan granulocitos, debido a los gránulos citoplásmicos cuya coloración imparte a estas células un aspecto distintivo en frotis sanguíneos, o leucocitos polimorfonucleares, debido a su núcleo de forma irregular. Las células dendríticas inmaduras (fondo de color amarillo) son células fagocíticas que entran a los tejidos; maduran después de que han encontrado un agente patógeno potencial. El progenitor linfoide común también da lugar a una subpoblación menor de células dendríticas, pero en aras de la sencillez esta vía del desarrollo no se ha ilustrado. Sin embargo, dado que hay más células progenitoras mieloides comunes que progenitoras linfoides comunes, casi todas las células dendríticas en el cuerpo se desarrollan a partir de progenitores mieloides comunes. Los monocitos entran a los tejidos, donde se diferencian hacia macrófagos fagocíticos. Aún se desconoce la célula precursora que da lugar a células cebadas. Estas últimas también entran a los tejidos y completan su maduración ahí.

nes de linfocitos presentes en el cuerpo poseen en conjunto un vasto repertorio de receptores de antígenos, que permite al sistema inmunitario reconocer, y responder, a casi cualquier antígeno al cual una persona tiene probabilidades de quedar expuesta. Al hacer el reconocimiento y la respuesta específicos para un agente patógeno particular, la respuesta inmunitaria adaptativa enfoca los recursos del sistema inmunitario en combatir a ese agente patógeno, lo que permite al cuerpo vencer a agentes patógenos que han evadido la inmunidad innata o la han agobiado. Los anticuerpos y los linfocitos activados producidos durante esta fase de la respuesta también persisten después de que se ha eliminado la infección original, y evitan reinfección inmediata. Los linfocitos también se encargan de la inmunidad duradera que se genera luego de una respuesta inmunitaria adaptativa exitosa a muchos agentes patógenos, de manera que la respuesta a una segunda exposición al mismo microbio es tanto más rápida como de mayor magnitud, incluso cuando ocurre muchos años más tarde.

1-2 Las células del sistema inmunitario se derivan de precursores en la médula ósea

Las respuestas inmunitarias innata y adaptativa dependen de las actividades de los **leucocitos**. Estas células se originan en la **médula ósea**, y muchas también se desarrollan y maduran ahí. Después migran para proteger los tejidos periféricos, algunas de ellas residen dentro de los tejidos, otras circulan en el torrente sanguíneo y en un sistema de vasos especializado llamado **sistema linfático**, que drena líquido extracelular y células libres desde los tejidos, los transporta por el cuerpo como **linfa**, y finalmente se vacía de regreso hacia el sistema vascular sanguíneo.

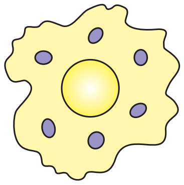
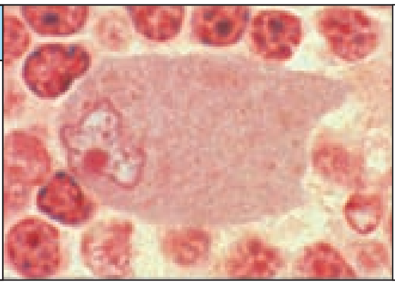
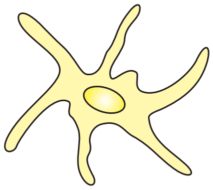
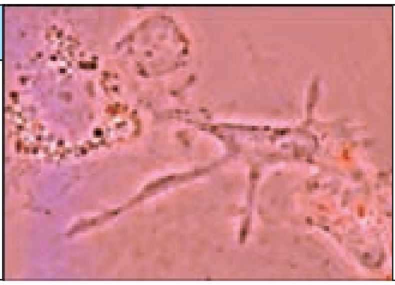
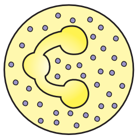
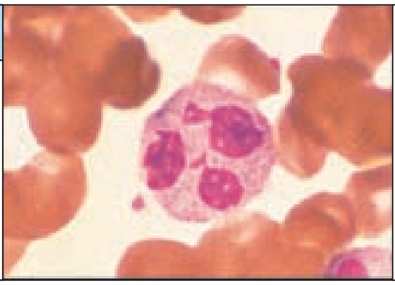
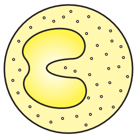
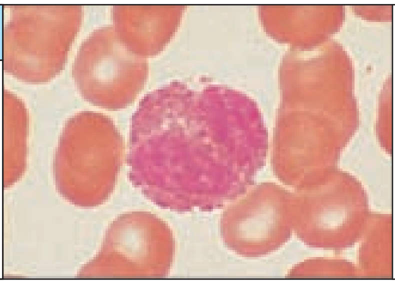
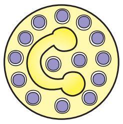
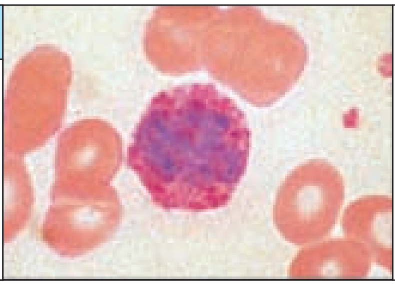
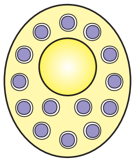
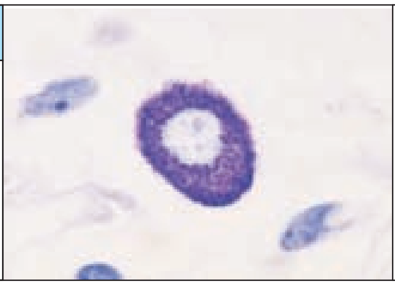
Todos los elementos celulares de la sangre, incluso los eritrocitos que transportan oxígeno, las plaquetas que desencadenan la coagulación de la sangre en tejidos dañados y los leucocitos del sistema inmunitario, se derivan de las **células primordiales hematopoyéticas** de la médula ósea. Todas estas células primordiales pueden dar lugar a todos los diferentes tipos de células sanguíneas, y suelen conocerse como células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales. Dan lugar a células primordiales que tienen potencial de desarrollo más limitado, que son las progenitoras inmediatas de los eritrocitos, de las plaquetas y de las dos categorías principales de leucocitos, las líneas **linfoide** y **mieloide**. En la figura 1-3 se resumen los diferentes tipos de células sanguíneas y sus relaciones de línea.

1-3 La línea mieloide comprende casi todas las células del sistema inmunitario innato

El **progenitor mieloide común** es el precursor de los macrófagos, de los granulocitos, de las células cebadas y de las células dendríticas del sistema inmunitario innato, y de megacariocitos y eritrocitos, que no se abordarán aquí. En la figura 1-4 se muestran las células de la línea mieloide.

Los macrófagos residen en casi todos los tejidos, y son la forma madura de los **monocitos**, que circulan en la sangre y migran de modo continuo hacia tejidos, donde se diferencian. Juntos, los monocitos y los macrófagos constituyen uno de los tres tipos de fagocitos en el sistema inmunitario: los otros son los granulocitos (el término colectivo para los leucocitos llamados neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y las células dendríticas. Los macrófagos son células de vida relativamente prolongada y desempeñan varias funciones en todos los aspectos de la respuesta inmunitaria innata y la respuesta inmunitaria adaptativa subsiguiente. Una es fagocitar y matar microorganismos invasores. En esta función fagocítica son una importante primera defensa en la inmunidad innata y eliminan también agentes patógenos y células infectadas a los cuales se dirige una respuesta inmunitaria adaptativa. Tanto los monocitos como los macrófagos son fagocíticos, pero casi todas las infecciones ocurren en los tejidos; de esta manera, son principalmente los macrófagos los que realizan esta importante función protectora. Una función adicional y crucial de los macrófagos es organizar respuestas inmunitarias: ayu-

Fig. 1-4. Células mieloides en las inmunidades innata y adaptativa. Las células de la línea mieloide desempeñan diversas funciones importantes en la respuesta inmunitaria. En el resto de este libro estas células se representarán en la forma esquemática que se muestra a la izquierda. En los paneles centrales se muestra una microfotografía de cada tipo de célula. Los macrófagos y los neutrófilos son células principalmente fagocíticas que fagocitan agentes patógenos y los destruyen en vesículas intracelulares, una función que desempeñan en las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa. Las células dendríticas son fagocíticas cuando son inmaduras y pueden captar agentes patógenos; luego de madurar, funcionan como células especializadas que presentan antígenos de agentes patógenos a linfocitos T en una forma que pueden reconocer, lo que activa a los linfocitos T e inicia respuestas inmunitarias adaptativas. Los macrófagos también pueden presentar antígenos a los linfocitos T, y activar a estos últimos. Las otras células mieloides son principalmente células secretorias que liberan el contenido de sus gránulos prominentes en el momento de la activación por medio de anticuerpos durante una respuesta inmunitaria adaptativa. Se cree que los eosinófilos participan en el ataque a parásitos grandes cubiertos con anticuerpos, como gusanos, mientras que la función de los basófilos está menos clara. Las células cebadas son células hísticas que desencadenan una respuesta inflamatoria local a antígeno al liberar sustancias que actúan sobre vasos sanguíneos locales; también tienen importancia en las respuestas alérgicas. Fotografías cortesía de N. Rooney, R. Steinman, y D. Friend.

Célula		Función activada
Macrófago 		Fagocitosis y activación de mecanismos bactericidas Presentación de antígeno
Célula dendrítica 		Captación de antígeno en sitios periféricos Presentación de antígeno
Neutrófilo 		Fagocitosis y activación de mecanismos bactericidas
Eosinófilo 		Muerte de parásitos cubiertos con anticuerpos
Basófilo 		Desconocida
Célula cebada 		Liberación de gránulos que contienen histamina y agentes activos

dan a inducir inflamación que, como se verá, es un prerrequisito para una respuesta inmunitaria exitosa y secretan proteínas emisoras de señales que activan otras células del sistema inmunitario y las reclutan hacia una respuesta inmunitaria. Además de su participación especializada en el sistema inmunitario, los macrófagos actúan como células recolectoras generales en el cuerpo, eliminan células muertas y restos celulares.

Los **granulocitos** se llaman así porque tienen gránulos con coloración densa en el citoplasma; también se llaman **leucocitos polimorfonucleares** debido a su núcleo de forma irregular. Hay tres tipos de granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) que se distinguen por las diferentes propiedades de coloración de los gránulos. En comparación con los macrófagos, son de vida relativamente breve; sólo sobreviven algunos días y se producen en números aumentados durante respuestas inmunitarias, cuando abandonan la sangre para migrar hacia sitios de infección o inflamación. Los **neutrófilos** fagocíticos son las células más numerosas y de mayor importancia en las respuestas inmunitarias innatas: captan diversos microorganismos mediante fagocitosis y los destruyen con eficiencia en vesículas intracelulares usando enzimas degradantes y otras sustancias antimicrobianas almacenadas en sus gránulos citoplásmicos. Su función se comenta con mayor detalle en el capítulo 2. Las deficiencias hereditarias de la función de los neutrófilos llevan a infecciones bacterianas abrumadoras, letales si no se tratan.

Las funciones protectoras de los **eosinófilos** y de los **basófilos** se entienden con menor perfección. Sus gránulos contienen diversas enzimas y proteínas tóxicas, que se liberan cuando se activa la célula. Se cree que los eosinófilos y los basófilos son importantes principalmente en la defensa contra los parásitos, que son demasiado grandes como para que los macrófagos o los neutrófilos los ingieran, pero su principal importancia médica yace en su participación en reacciones inflamatorias alérgicas, en las cuales sus efectos son dañinos más que protectores. Las funciones de estas células se comentan en el capítulo 9 y su participación en la inflamación de origen alérgico, en el capítulo 13.

Las **células cebadas**, cuyos precursores transportados por la sangre no se encuentran bien definidos, se diferencian en los tejidos. Aun cuando se conocen mejor por su participación en la organización de respuestas alérgicas (cap. 13), se cree que participan en la protección de las superficies internas del cuerpo contra microorganismos patógenos y que participan en la respuesta a gusanos parásitos. Tienen gránulos grandes en el citoplasma que se liberan cuando la célula cebada se activa; éstos ayudan a inducir inflamación.

Las **células dendríticas** son la tercera clase de células fagocíticas del sistema inmunitario. Tienen prolongaciones digitiformes largas, como las dendritas de las células nerviosas, que les dan su nombre. Las células dendríticas inmaduras migran a través del torrente sanguíneo desde la médula ósea y entran a los tejidos. Captan materia particulada por medio de fagocitosis e ingieren de modo continuo grandes cantidades de líquido extracelular y su contenido mediante un proceso conocido como **macropinocitosis**. Al igual que los macrófagos y los neutrófilos, degradan los microorganismos patógenos que captan, pero su principal participación en el sistema inmunitario no es la eliminación de microorganismos. En cambio, las células dendríticas que han encontrado microorganismos invasores maduran hacia células capaces de activar una clase particular de linfocitos (los linfocitos T) que se describen más adelante. Las células dendríticas hacen esto al desplegar en su superficie antígenos de microorganismos patógenos, de manera que dicho tipo de linfocitos pueda reconocerlos y responder a los mismos. Como se comenta más adelante en este capítulo, el reconocimiento de antígenos solo no basta para activar un linfocito T que nunca antes ha encontrado su antígeno. Empero, las células dendríticas maduras tienen otras propiedades que les permiten activar linfocitos T. Las células que pueden presentar antígenos a linfocitos T inactivos, y activarlos por vez primera, se conocen como **células presentadoras de antígeno (APC)**, las cuales forman un enlace crucial entre la respuesta inmunitaria innata y la respuesta inmunitaria adaptativa. Los macrófagos también pueden actuar como células presentadoras de antígeno y son importantes en situaciones particulares. Con todo, las células dendríticas son las células que se especializan en presentar antígenos a linfocitos e iniciar respuestas inmunitarias adaptativas.

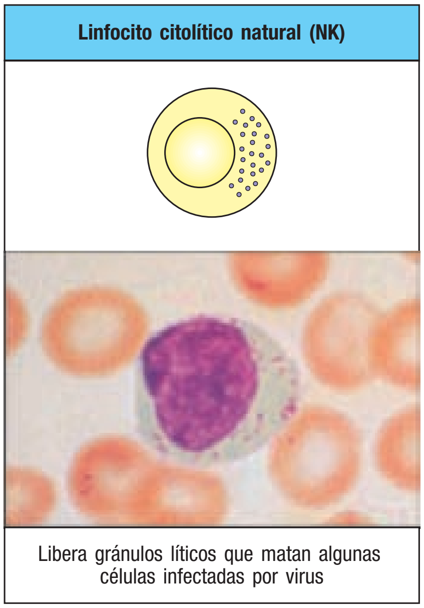

Linfocito citolítico natural (NK)
Libera gránulos líticos que matan algunas células infectadas por virus

Fig. 1-5. Linfocitos citolíticos naturales (NK). Son células de aspecto linfoide, granulares, grandes, con importantes funciones en la inmunidad innata, en especial contra infecciones intracelulares, que tienen la capacidad para matar otras células. Al contrario de los demás linfocitos, carecen de receptores específicos para antígeno. Fotografía cortesía de B. Smith.

1-4 La línea linfoide comprende los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo y los linfocitos citolíticos (asesinos naturales) de la inmunidad innata

El **progenitor linfoide común** en la médula ósea da lugar a los linfocitos específicos para antígeno del sistema inmunitario adaptativo, y a un tipo de linfocito que responde a la presencia de infección pero que no es específico para antígeno y, así, se considera que forma parte del sistema inmunitario innato. Este último linfocito es una célula grande con un citoplasma granular distintivo llamado **linfocito citolítico (asesino natural, NK)** (fig. 1-5). Estas células tienen la capacidad de reconocer y matar algunas células anormales, por ejemplo, algunas células tumorales y células infectadas por virus del herpes. Sus funciones en la inmunidad innata se describen en el capítulo 2.

Por último, están los linfocitos específicos para antígeno, en los cuales se enfocará la mayor parte de este libro. A menos que se indique lo contrario, a partir de aquí el término linfocito se usará para referirse únicamente a los linfocitos específicos para antígeno. El sistema inmunitario debe tener la capacidad de montar una respuesta inmunitaria contra cualquiera de la amplia variedad de agentes patógenos que una persona tiene probabilidades de encontrar durante su lapso de vida. Los linfocitos en conjunto hacen esto posible por medio de los receptores de antígeno muy variables sobre su superficie, mediante los cuales reconocen antígenos y se unen a los mismos. Cada linfocito madura portando una variante única de un receptor de antígeno prototipo, de modo que la población de linfocitos expresa un enorme repertorio de receptores que son muy diversos en sus sitios de unión a antígeno. Entre los miles de millones de linfocitos que circulan en el cuerpo en cualquier momento, siempre habrá alguno que pueda reconocer un antígeno extraño dado.

En ausencia de una infección, casi todos los linfocitos que circulan en el organismo son células pequeñas sin rasgos característicos, con pocos organelos citoplásmicos y gran parte de la cromatina nuclear inactiva, como se muestra por su estado condensado (fig. 1-6). Este aspecto es típico de las células inactivas. Apenas sorprende que hasta el decenio de 1960 estas células, que ahora son el enfoque central de la inmunología, se describieran en los libros de texto como carentes de función conocida. De hecho, estos linfocitos pequeños no tienen actividad funcional sino hasta que encuentran su antígeno específico. Los linfocitos que todavía no se han activado por medio de antígeno se conocen como **linfocitos vírgenes**; los que han encontrado su antígeno, se han activado y se han diferenciado más hacia linfocitos por completo funcionales, se conocen como

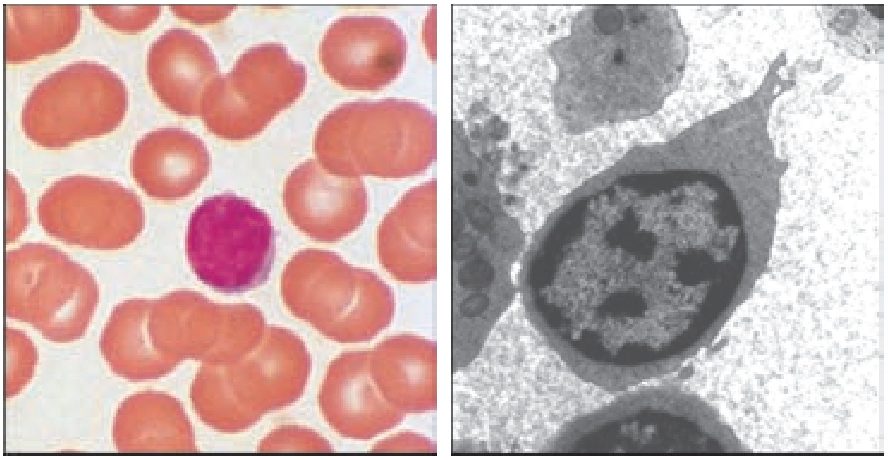


Fig. 1-6. Los linfocitos son en su mayor parte células pequeñas e inactivas. En el panel izquierdo se muestra una microfotografía óptica de un linfocito pequeño en el cual el núcleo se ha coloreado de púrpura por medio de tinción con hematoxilina y eosina, rodeado por eritrocitos (que carecen de núcleo). Nótense las placas de cromatina condensada de color púrpura más oscuro del núcleo del linfocito (que indican poca actividad de transcripción), la falta relativa de citoplasma, y el tamaño pequeño. El panel derecho muestra una microfotografía electrónica de transmisión de un linfocito pequeño. De nuevo, nótense las evidencias de inactividad funcional: la cromatina condensada, el citoplasma escaso y la falta de retículo endoplásmico rugoso. Fotografías cortesía de N. Rooney.

linfocitos efectores. Hay dos tipos de linfocitos, los **linfocitos B (células B)** y **linfocitos T (células T)**, cada uno con funciones bastante diferentes en el sistema inmunitario y tipos bien determinados de receptores de antígeno. Luego de que el antígeno se une a un **receptor de antígeno de células B**, o **receptor de células B (BCR)**, sobre la superficie de la célula B, el linfocito proliferará y se diferenciará hacia una **célula plasmática**. Esta es la forma efectora de los linfocitos B y produce anticuerpos, que son una forma secretada del receptor de células B y tienen una especificidad de antígeno idéntica. De esta manera, el antígeno que activa a una célula B dada se convierte en la diana de los anticuerpos producidos por la progenie de esas células. Las moléculas de anticuerpos como clase se conocen como **inmunoglobulinas (Ig)**; de este modo, el receptor de antígeno de linfocitos B también se conoce como **inmunoglobulina de membrana (mIg)** o como **inmunoglobulina de superficie (sIg)**.

El **receptor de antígeno de células T**, o **receptor de células T (TCR)**, se relaciona con inmunoglobulina pero es muy distinto en su estructura y en sus propiedades de reconocimiento. Después de que una célula T es activada por su primer encuentro con un antígeno, prolifera y se diferencia hacia uno de varios tipos funcionales de **linfocitos T efectores**. Las funciones de las células T caen dentro de tres clases amplias: muerte, activación y regulación. Las **células T citotóxicas** matan células infectadas por virus u otros microorganismos patógenos intracelulares. Las **células T auxiliares** proporcionan señales adicionales esenciales que activan células B estimuladas por antígeno para que se diferencien y produzcan anticuerpos; algunas de estas células T también pueden activar macrófagos a fin de hacerlos más eficientes para matar agentes patógenos fagocitados. Más adelante se retoman las funciones de las células T citotóxicas y auxiliares, y sus acciones se describen en detalle en los capítulos 8 y 10. Las **células T reguladoras** suprimen la actividad de otros linfocitos y ayudan a controlar respuestas inmunitarias; se comentan en los capítulos 8, 10 y 14. Durante una respuesta inmunitaria, algunas de las células B y T activadas mediante antígeno se diferencian hacia **células de memoria**, los linfocitos de los cuales depende la inmunidad duradera que puede aparecer luego de exposición a enfermedad o vacunación. Las células de memoria se diferenciarán con facilidad hacia células efectoras ante una segunda exposición a su antígeno específico. La memoria inmunitaria se describe en el capítulo 10.

1-5 Los linfocitos maduran en la médula ósea o en el timo, y después se congregan en tejidos linfoides de todo el cuerpo

Los linfocitos circulan en la sangre y la linfa, y se encuentran también en grandes números en **tejidos linfoides** u **órganos linfoides**, que son agregados organizados de linfocitos en una red de células no linfoides. Los órganos linfoides pueden dividirse a grandes rasgos en **órganos linfoides centrales** o **primarios**, donde se generan linfocitos, y **órganos linfoides periféricos** o **secundarios**, donde se mantienen los linfocitos vírgenes maduros y se inician respuestas inmunitarias adaptativas. Los órganos linfoides centrales son la médula ósea y el **timo**, un órgano que se encuentra en la parte alta del tórax. Los órganos linfoides periféricos comprenden los **ganglios linfáticos**, el **bazo**, y los **tejidos linfoides de la mucosa** del intestino, las vías nasales y respiratorias, las vías urogenitales, y otras mucosas. La localización de los principales tejidos linfoides se muestra de manera esquemática en la figura 1-7, y más adelante en este capítulo se describirán con mayor detalle los órganos linfoides periféricos individuales. Los ganglios linfáticos están interconectados por medio de un sistema de vasos linfáticos, que drenan líquido extracelular desde los tejidos, a través de los ganglios linfáticos, y de regreso hacia la sangre.

Los linfocitos tanto B como T se originan en la médula ósea, pero sólo los linfocitos B maduran ahí. Los linfocitos T precursores migran hacia el timo, del cual se deriva su nombre, y maduran ahí. La “B” en los linfocitos B originalmente significaba la **bolsa de Fabricio**, un órgano linfoide en pollos jóvenes en el cual maduran los linfocitos; en idioma inglés puede significar igualmente derivados de la médula ósea (*bone marrow*). Una vez que han completado la maduración,

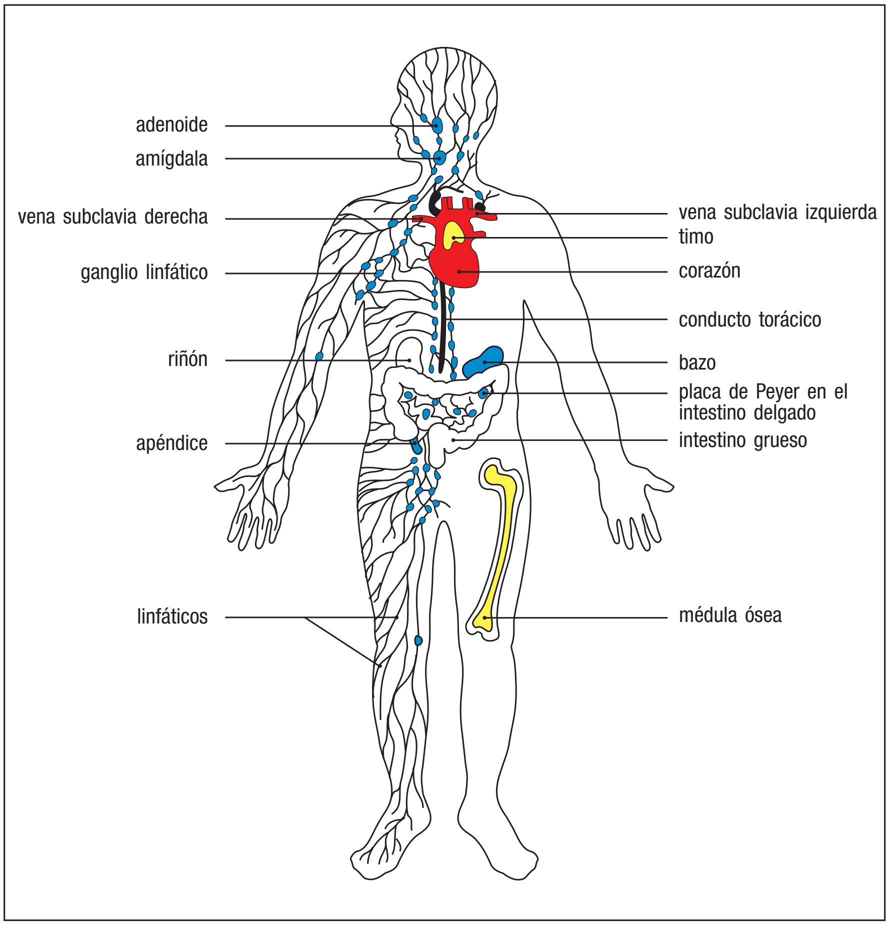


Fig. 1-7. La distribución de los tejidos linfoides en el cuerpo. Los linfocitos surgen a partir de células primordiales en la médula ósea y se diferencian en los órganos linfoides centrales (amarillo): células B en la médula ósea y células T en el timo. Migran desde estos tejidos y se transportan en el torrente sanguíneo hacia los órganos linfoides periféricos (azul). Éstos incluyen ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides relacionados con mucosa, como las amígdalas relacionadas con el intestino (las placas de Peyer), y el apéndice. Los órganos linfoides periféricos son los sitios de activación de linfocitos por antígeno, y los linfocitos los recirculan entre la sangre y estos órganos hasta que encuentran su antígeno específico. Los linfáticos drenan líquido extracelular desde los tejidos periféricos, a través de los ganglios linfáticos, y hacia el conducto torácico, que se vacía hacia la vena subclavia izquierda. Este líquido, conocido como linfa, transporta antígenos captados por células dendríticas y macrófagos hacia los ganglios linfáticos, y recircula linfocitos desde los ganglios linfáticos de regreso hacia la sangre. El tejido linfoide también se relaciona con otras mucosas, como las que revisten los bronquios (que no se muestran).

ambos tipos de linfocitos entran al torrente sanguíneo, como linfocitos vírgenes maduros. Circulan a través de tejidos linfoides periféricos, en los cuales se inicia una respuesta inmunitaria adaptativa si un linfocito encuentra su antígeno correspondiente. Aun así, antes de esto por lo general ha ocurrido una respuesta inmunitaria innata a la infección y ahora se busca cómo esto alerta al resto del sistema inmunitario respecto a la presencia de un agente patógeno.

1-6 Casi todos los agentes infecciosos activan el sistema inmunitario innato e inducen una respuesta inflamatoria

La piel y los epitelios mucosos que revisten las vías respiratorias y el intestino son la primera defensa contra agentes patógenos invasores; forman una barrera física y química contra infección. Los microorganismos que violan estas defensas son enfrentados por células y moléculas que montan una respuesta inmunitaria innata inmediata. Los macrófagos residentes en los tejidos son la primera línea de defensa contra bacterias, por ejemplo, que reconocen por medio de receptores que se unen a constituyentes comunes de muchas superficies bacterianas. La ocupación de estos receptores hace que el macrófago fagocite a la bacteria y la degrade internamente, y que secrete proteínas llamadas citocinas y quimiocinas, así como otras moléculas que tienen actividad biológica. Ocurren respuestas similares a virus, hongos y parásitos. **Citocina** es un nombre general para cualquier proteína secretada por células y que afecta a la conducta de células cercanas que portan receptores apropiados. Las **quimiocinas** son proteínas secretadas que atraen células que portan receptores de quimiocina, como neutrófilos y monocitos, hacia fuera de la sangre y hacia el tejido infectado (fig. 1-8). Las citocinas y

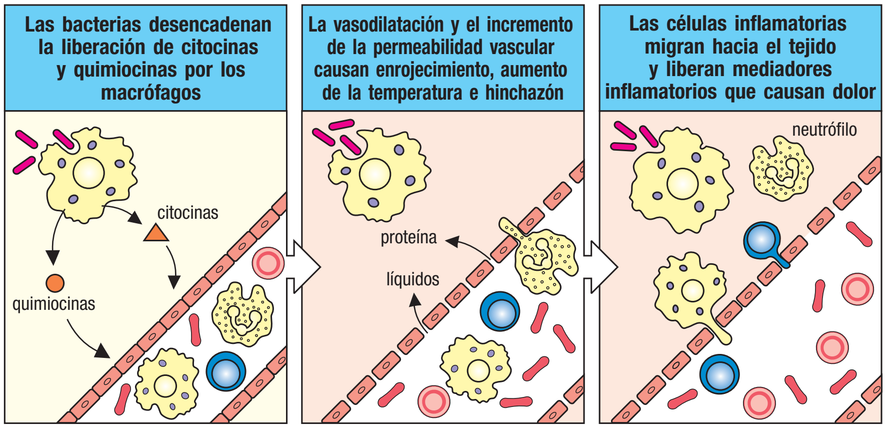

Las bacterias desencadenan la liberación de citocinas y quimiocinas por los macrófagos
citocinas
quimiocinas
La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular causan enrojecimiento, aumento de la temperatura e hinchazón
proteína
líquidos
Las células inflamatorias migran hacia el tejido y liberan mediadores inflamatorios que causan dolor
neutrófilo

Fig. 1-8. La infección desencadena una respuesta inflamatoria. Cuando los macrófagos encuentran bacterias u otros tipos de microorganismos en los tejidos liberan citocinas que aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que permite el paso de líquido y proteínas hacia los tejidos. También producen quimiocinas, que dirigen la migración de neutrófilos hacia el sitio de infección. El grosor de las células endoteliales de la pared del vaso sanguíneo también cambia, de manera que las células se adhieren a la pared y tienen la capacidad de desplazarse lentamente por la misma; se muestran primero neutrófilos y después monocitos que entran al tejido desde un vaso sanguíneo. La acumulación de líquido y células en el sitio de infección causa el enrojecimiento, la tumefacción, el calor y el dolor que se conocen en conjunto como inflamación. Los neutrófilos y los macrófagos son las principales células inflamatorias. Más tarde en una respuesta inmunitaria, los linfocitos activados también pueden contribuir a inflamación.

quimiocinas liberadas por macrófagos activados inician el proceso conocido como **inflamación**. La inflamación de un tejido infectado tiene varios efectos beneficiosos en el combate de la infección. Recluta células y moléculas de inmunidad innata que salen de la sangre y entran al tejido donde se necesitan para destruir al agente patógeno de modo directo. Además, incrementa el flujo de linfa que porta microbios y células portadoras de antígeno hacia tejidos linfoides cercanos, donde activan linfocitos e iniciarán la respuesta inmunitaria adaptativa. Por último, una vez que se ha desencadenado la respuesta inmunitaria adaptativa, la inflamación también recluta a los efectores del sistema inmunitario adaptativo (moléculas de anticuerpo y células T efectoras) hacia el sitio de infección.

La inflamación local y la fagocitosis de bacterias invasoras también pueden desencadenarse como resultado de la activación de un grupo de proteínas plasmáticas conocidas en conjunto como **complemento**. La activación del sistema del complemento por superficies bacterianas conduce a una cascada de reacciones proteolíticas que cubre microbios, pero no las células propias del cuerpo, con fragmentos de complemento. **Receptores del complemento** específicos sobre macrófagos reconocen microbios cubiertos con complemento, se unen a ellos, los fagocitan y los destruyen.

La inflamación tradicionalmente se define por cuatro palabras: *calor*, *dolor*, *rubor* y *tumor,* todas las cuales reflejan los efectos de las citocinas y otros mediadores inflamatorios sobre los vasos sanguíneos locales. La dilatación y la permeabilidad aumentada de vasos sanguíneos durante procesos inflamatorios llevan al incremento del flujo sanguíneo local y al escape de líquido hacia los tejidos, y explican el aumento de la temperatura, el enrojecimiento y la hinchazón. Las citocinas y los fragmentos de complemento tienen efectos importantes sobre el endotelio que reviste vasos sanguíneos; las células endoteliales en sí también producen citocinas en respuesta a infección. Las citocinas inflamatorias producen cambios de las propiedades adhesivas de las células endoteliales, lo que a su vez hace que los leucocitos circulantes se peguen a las células endoteliales y migren entre ellas hacia el sitio de infección, al cual son atraídos por quimiocinas. La migración de células hacia el tejido y sus acciones locales explican el dolor.

Los principales tipos de células que se observan durante la fase inicial de una respuesta inflamatoria son macrófagos y neutrófilos; se reclutan grandes números de estos últimos hacia el tejido infectado e inflamado. De esta manera, los macrófagos y los neutrófilos también se conocen como **células inflamatorias**. Al igual que los macrófagos, los neutrófilos tienen receptores de superficie para constituyentes bacterianos comunes y para el complemento, y son las principales células que fagocitan y destruyen microorganismos invasores. El flujo de neutrófilos hacia adentro va seguido poco tiempo después por monocitos, que rápidamente se diferencian hacia macrófagos, lo que refuerza y sostiene la respuesta inmunitaria innata. Más lentamente, los eosinófilos también migran hacia tejidos inflamados y contribuyen también con la destrucción de los microorganismos invasivos.

Además de destruir de modo directo agentes patógenos, la respuesta inmunitaria innata tiene consecuencias cruciales para el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas, como se ve en seguida. Esto lo hace sobre todo mediante células dendríticas.

1-7 La activación de células presentadoras de antígeno especializadas es un primer paso necesario para la inducción de inmunidad adaptativa

La inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa empieza cuando una célula dendrítica inmadura ingiere un agente patógeno en el tejido infectado. Estas células fagocíticas especializadas residen en casi todos los tejidos y, al igual que los macrófagos, tienen una vida prolongada en comparación con otros leucocitos. Se originan en la médula ósea (sección 1-3), y si bien todavía no están por completo maduras, migran a través del torrente sanguíneo hacia sus estaciones periféricas, donde buscan agentes patógenos en el ambiente local.

Al igual que los macrófagos y los neutrófilos, las células dendríticas inmaduras portan receptores sobre su superficie que reconocen características comunes de muchos agentes patógenos, como **lipopolisacárido bacteriano**. Los componentes microbianos que se unen a estos receptores estimulan a la célula dendrítica para que fagocite al microorganismo patógeno y lo degrade en su interior. Las células dendríticas inmaduras también están captando de manera continua material extracelular, incluso partículas de virus y bacterias, por medio del mecanismo de macropinocitosis independiente de receptor y, así, incluso, pueden internalizar y degradar agentes patógenos que sus receptores de superficie celular no detectan. De cualquier modo, la función principal de las células dendríticas no es destruir agentes patógenos, sino transportar antígenos de dichos agentes hacia órganos linfoides periféricos y ahí presentarlos a linfocitos T. En el momento en que capta agentes patógenos y sus componentes, la célula dendrítica migra hacia tejidos linfoides periféricos, donde madura hacia una muy eficaz célula presentadora de antígeno. Despliega fragmentos de antígenos de agentes patógenos sobre su superficie y empieza también a producir proteínas de superficie celular conocidas como **moléculas coestimuladoras** que, como su nombre lo sugiere, proporcionan señales para actuar junto con antígeno para estimular al linfocito T para que prolifere y se diferencie hacia su forma por completo funcional final (fig. 1-9). Dado que las células B no quedan activadas por casi todos los antígenos sin la "ayuda" de células T auxiliares activadas, la activación de linfocitos T vírgenes es una primera etapa esencial en casi todas las respuestas inmunitarias adaptativas.

Las células dendríticas activadas también secretan citocinas que influyen sobre las respuestas inmunitarias, tanto innata como adaptativa, lo que hace a estas células guardabarreras esenciales que determinan si el sistema inmunitario responde a la presencia de agentes infecciosos, y cómo lo hace. La maduración de las células dendríticas y su función fundamental en la presentación de antígenos a células T vírgenes se consideran en el capítulo 8.

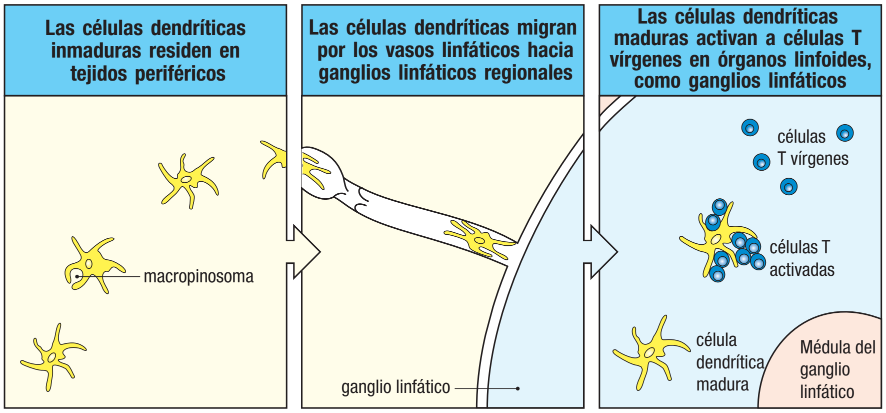

Las células dendríticas inmaduras residen en tejidos periféricos
macropinosoma
Las células dendríticas migran por los vasos linfáticos hacia ganglios linfáticos regionales
ganglio linfático
Las células dendríticas maduras activan a células T vírgenes en órganos linfoides, como ganglios linfáticos
células T vírgenes
células T activadas
célula dendrítica madura
Médula del ganglio linfático

Fig. 1-9. Las células dendríticas inician respuestas inmunitarias adaptativas. Las células dendríticas inmaduras residentes en un tejido captan agentes patógenos y sus antígenos mediante macropinocitosis y por medio de endocitosis mediada por receptor. Son estimuladas por reconocimiento de la presencia de agentes patógenos para que migren por los linfáticos hacia ganglios linfáticos regionales, donde llegan como células dendríticas no fagocíticas por completo maduras que expresan tanto antígeno como las moléculas coestimuladoras necesarias para activar a una célula T virgen que reconoce el antígeno, lo que estimula la proliferación y diferenciación de linfocitos.

1-8 El sistema inmunitario innato proporciona discriminación inicial entre lo propio y lo extraño

Los sistemas de defensa de inmunidad innata son eficaces para combatir muchos agentes patógenos. Como quiera que sea, son restringidos al depender de un repertorio limitado e invariable de receptores para reconocer microorganismos. Los receptores de reconocimiento de agentes patógenos de los macrófagos, de los neutrófilos y de las células dendríticas reconocen moléculas simples y modelos regulares de estructura molecular conocidos como **patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMP)** que están presentes en muchos microorganismos, no así en las células propias del cuerpo (fig. 1-10). Estos receptores se conocen en general como **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)**, y reconocen estructuras como oligosacáridos, peptidoglucanos y lipopolisacáridos con alto contenido de manosa en la pared celular bacteriana, y CpG DNA desmetilado, que son comunes a muchos agentes patógenos y se han conservado durante la evolución. De esta manera, el sistema inmunitario innato tiene amplia capacidad para distinguir entre lo propio (el organismo) y lo extraño (agentes patógenos) y montar un ataque contra invasores. Al activarse por medio de sus **receptores de reconocimiento de patrones**, las células dendríticas inmaduras, que forman parte del sistema inmunitario innato, adquieren a su vez la capacidad de activar linfocitos vírgenes, como se comentó en la sección previa. De este modo, la respuesta inmunitaria adaptativa se inicia en esencia por un reconocimiento explícito de lo extraño por el sistema inmunitario innato.

Los constituyentes comunes de agentes patógenos, reconocidos por medio de receptores de reconocimiento de patrones, por lo general son bastante distintos de los antígenos específicos para agente patógeno que son reconocidos por los linfocitos. El requerimiento de constituyentes microbianos que no son el antígeno para iniciar una respuesta inmunitaria adaptativa se reconoció experimentalmente mucho tiempo antes del descubrimiento de las células dendríticas y su manera de activación. Se encontró que antígenos purificados, como proteínas, a menudo no desencadenaban una respuesta inmunitaria en una inmunización experimental; es decir, no fueron **inmunógenos**. Para obtener respuestas inmunitarias adaptativas a antígenos purificados, fue esencial añadir bacterias muertas o extractos bacterianos al antígeno. Este material adicional se llamó un **adyuvante**, puesto que ayudó a la respuesta al antígeno inmunizante (la palabra del latín *adjuvare* significa "ayudar"). Ahora se sabe que se necesitan adyuvantes, al menos en parte, para activar células dendríticas hacia un estado completo de presentación de antígeno en ausencia de una infección. Encontrar adyuvantes idóneos aún es una parte importante de la preparación de vacunas; en el Apéndice I se describen formulaciones adyuvantes modernas.

Los microorganismos pueden evolucionar con mayor rapidez que sus hospedadores, y esto puede explicar por qué las células y las moléculas del sistema inmunitario innato sólo reconocen estructuras moleculares que han permanecido sin cambios durante la evolución. Como se observa a continuación, el mecanismo de reconocimiento usado por los linfocitos de la respuesta inmunitaria adaptativa ha evolucionado para vencer las restricciones encaradas por el sistema inmunitario innato. Permite el reconocimiento de una diversidad de antígenos casi infinita, de modo que la respuesta inmunitaria puede dirigirse de manera específica a cada agente patógeno.

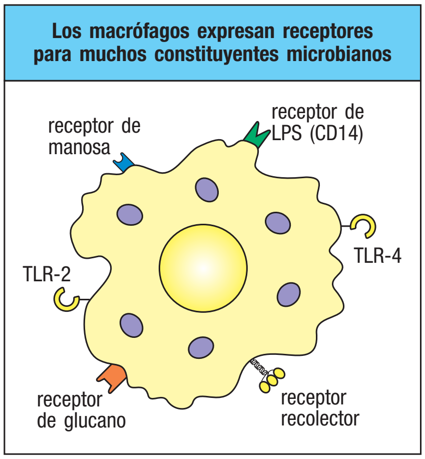


Fig. 1-10. Los macrófagos expresan varios receptores que les permiten reconocer diferentes agentes patógenos. Los macrófagos expresan diversos receptores, cada uno de los cuales tiene la capacidad de reconocer componentes específicos de microbios. Algunos, como los receptores de manosa y de glucano, y el receptor recolector, se unen a carbohidratos de la pared celular de bacterias, levaduras y hongos. Los receptores similares a citocinas pirógenas (TLR) son una importante familia de receptores de reconocimiento de patrones presentes en macrófagos y otras células inmunitarias, y tienen la capacidad de unirse a diferentes componentes microbianos; por ejemplo, TLR-2 se une a componentes de la pared celular de bacterias gramnegativas, mientras que TLR-4 se une a componentes de la pared celular de bacterias grampositivas. LPS: lipopolisacárido.

1-9 Los linfocitos activados por antígenos dan lugar a clonas de células efectoras específicas para antígeno que median la inmunidad adaptativa

En lugar de portar varios receptores diferentes, cada uno de los cuales reconoce una característica diferente compartida por muchos agentes patógenos, un linfocito virgen porta receptores de antígeno específicos para una estructura química única. No obstante, cada linfocito que surge a partir de los órganos linfoides centrales difiere de los otros en su especificidad de receptor. La diversidad se genera por medio de un mecanismo genético singular que opera durante el desarrollo del linfocito en la médula ósea y el timo para generar millones de variantes de los genes que codifican para las moléculas receptoras. Esto asegura que los linfocitos en el cuerpo porten en conjunto millones de especificidades de receptor de antígeno diferentes (el **repertorio de receptores de linfocitos** del individuo). Estos linfocitos están pasando de modo continuo por un proceso parecido a la selección natural; sólo los linfocitos que encuentran un antígeno al cual se une su receptor se activarán para proliferar y diferenciarse hacia células efectoras.

Durante el decenio de 1950, **Macfarlane Burnet** propuso por vez primera este mecanismo selectivo para explicar porqué una persona produce anticuerpos contra sólo los antígenos a los cuales queda expuesta. Burnet postuló la preexistencia en el cuerpo de muchas células productoras de anticuerpos potenciales diferentes, cada una de las cuales tiene la capacidad para sintetizar anticuerpos de una especificidad diferente y despliega sobre su superficie una versión del anticuerpo unida a membrana: esto sirve como un receptor para el antígeno. En el momento de la unión a antígeno, la célula se activa para dividirse y para producir muchas descendientes idénticas, un proceso conocido como **expansión clonal**; esta **clona** de células idénticas ahora puede secretar anticuerpos **clonotípicos** con especificidad idéntica a la del receptor de superficie que desencadenó por vez primera la activación y la expansión clonal (fig. 1-11). Burnet llamó a esto la **teoría de la selección clonal** de la producción de anticuerpos.

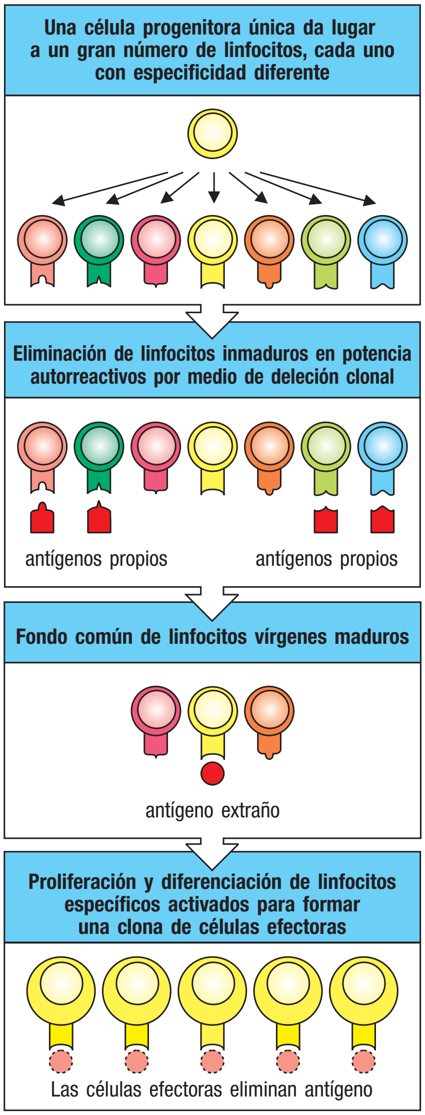

Una célula progenitora única da lugar a un gran número de linfocitos, cada uno con especificidad diferente
Eliminación de linfocitos inmaduros en potencia autorreactivos por medio de deleción clonal
antígenos propios
antígenos propios
Fondo común de linfocitos vírgenes maduros
antígeno extraño
Proliferación y diferenciación de linfocitos específicos activados para formar una clona de células efectoras
Las células efectoras eliminan antígeno

Fig. 1-11. Selección clonal. Cada progenitor linfoide da lugar a un número grande de linfocitos, cada uno de los cuales porta un receptor de antígeno distinto. Los linfocitos con receptores que se unen a antígenos propios ubicuos son eliminados antes de que maduren por completo, lo que asegura tolerancia de esos antígenos propios. Cuando un antígeno extraño interactúa con el receptor sobre un linfocito virgen maduro, esa célula es activada y empieza a dividirse. Da lugar a una clona de progenie idéntica; todos los receptores de la misma se unen al mismo antígeno. De este modo, se mantiene la especificidad para antígeno conforme la progenie prolifera y se diferencia hacia células efectoras. Una vez que estas células efectoras han eliminado el antígeno, la respuesta inmunitaria cesa, aunque se retienen algunos linfocitos para mediar memoria inmunitaria.

1-10 La selección clonal de linfocitos es el principio fundamental de la inmunidad adaptativa

Es notorio que en la época en que Burnet formuló su teoría, nada se sabía de los receptores de antígenos de los linfocitos; de hecho, la función de los linfocitos mismos aún era oscura. Los linfocitos no ocuparon el centro del escenario sino hasta principios del decenio de 1960, cuando **James Gowans** descubrió que la eliminación de los linfocitos pequeños de ratas originó la pérdida de todas las respuestas inmunitarias adaptativas conocidas. Estas respuestas inmunitarias se restablecieron con la restitución de los linfocitos pequeños. Esto llevó a percatarse de que los linfocitos deben ser las unidades de selección clonal, y sus particularidades biológicas se convirtieron en el enfoque del nuevo campo de la **inmunología celular**.

La selección clonal de linfocitos con receptores diversos explicó muy bien la inmunidad adaptativa, pero suscitó un problema conceptual importante. Si los receptores de antígenos de los linfocitos se generan al azar durante el lapso de vida de un individuo, ¿de qué manera se evita que los linfocitos reconozcan antígenos en los tejidos del cuerpo y los ataquen? A finales del decenio de 1940, **Ray Owen** había mostrado que terneros gemelos diferentes desde el punto de vista genético, con una placenta común y, así, con una circulación sanguínea placentaria compartida, carecían de capacidad de respuesta inmunitaria, o eran **tolerantes**, a los tejidos del otro: no presentaban una respuesta inmunitaria uno contra

Postulados de la hipótesis de la selección clonal

Cada linfocito porta un tipo único de receptor con especificidad única

La interacción entre una molécula extraña y un receptor de linfocito capaz de unirse a esa molécula con afinidad alta conduce a la activación de linfocitos

Las células efectoras diferenciadas derivadas de un linfocito activado portarán receptores de especificidad idéntica a la de la célula original a partir de la cual se derivó ese linfocito

Los linfocitos que portan receptores específicos para moléculas propias ubicuas se eliminan a una etapa temprana del desarrollo de células linfoides y, por tanto, están ausentes del repertorio de linfocitos maduros

Fig. 1-12. Los cuatro principios básicos de la selección clonal.

el otro. Después, en 1953, **Peter Medawar** mostró que la exposición de ratones a tejidos extraños durante el desarrollo embrionario hizo que adquirieran tolerancia inmunitaria a estos tejidos. Burnet propuso que los linfocitos en desarrollo que son en potencia autorreactivos se eliminan antes de que puedan madurar, un proceso conocido como **deleción clonal**. Desde entonces ha resultado estar en lo correcto también en esto, aunque los mecanismos de la **tolerancia inmunitaria** aún se están resolviendo, como se observará cuando se comente el desarrollo de los linfocitos en el capítulo 7.

La selección clonal de linfocitos es el principio único de mayor importancia en la inmunidad adaptativa. En la figura 1-12 se listan sus cuatro postulados básicos. El último de los problemas planteados por la teoría de la selección clonal (de qué modo se genera la diversidad de los receptores de antígeno de linfocitos) se resolvió durante el decenio de 1970, cuando los avances en biología molecular hicieron posible clonar los genes que codifican para moléculas de anticuerpos.

1-11 La estructura de la molécula de anticuerpo ilustra el enigma fundamental de la inmunidad adaptativa

Como se comentó, los anticuerpos son la forma secretada del receptor de antígeno de células B. Dado que se producen en cantidades muy grandes en respuesta a antígeno, los anticuerpos pueden estudiarse por medio de técnicas bioquímicas tradicionales; de hecho, su estructura se entendió mucho tiempo antes de que la tecnología de DNA recombinante hiciera posible estudiar los receptores de antígeno unidos a membrana de células B. El dato asombroso que surgió a partir de los estudios bioquímicos fue que las moléculas de anticuerpo están compuestas de dos regiones. Una de ellas es una **región constante** que sólo adopta una de cuatro o cinco formas distinguibles desde el punto de vista bioquímico; la otra es una **región variable** que puede estar compuesta de una variedad al parecer infinita de diferentes secuencias de aminoácidos, lo que forma estructuras sutilmente distintas que permiten a los anticuerpos unirse de manera específica a una variedad de antígenos igual de vasta. Esta división se ilustra en la figura 1-13, en la cual el anticuerpo se describe como una molécula en forma de Y. La región variable determina la especificidad de unión a antígeno del anticuerpo. Hay dos regiones variables idénticas en una molécula de anticuerpo y, así, tiene dos **sitios de unión a antígeno** idénticos. La región constante determina la función efectora del anticuerpo: es decir, de qué modo el anticuerpo elimina el antígeno una vez que está unido.

Cada molécula de anticuerpo tiene un eje de simetría de dos pliegues y está compuesto de dos **cadenas pesadas** idénticas y dos **cadenas ligeras** iguales (fig. 1-13, donde las cadenas pesadas se muestran de color verde, y las ligeras, de color

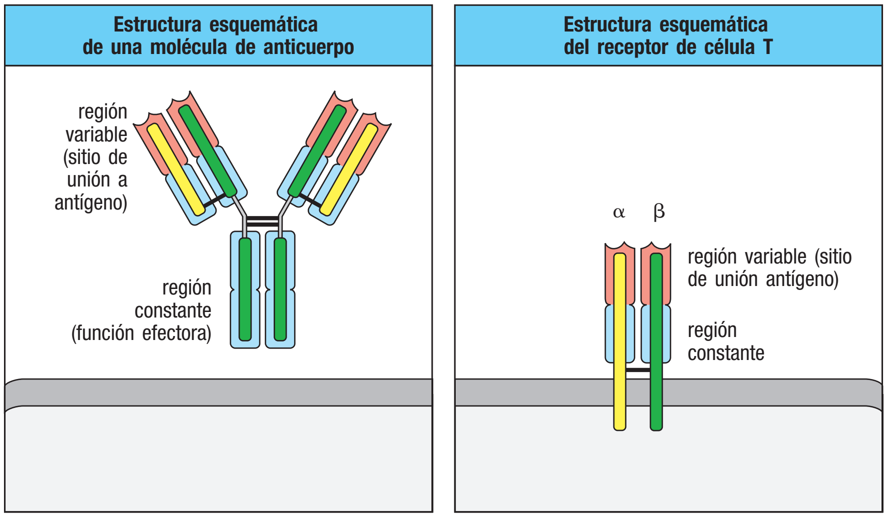

Estructura esquemática de una molécula de anticuerpo
región variable (sitio de unión a antígeno)
región constante (función efectora)
Estructura esquemática del receptor de célula T
α
β
región variable (sitio de unión antígeno)
región constante

Fig. 1-13. Estructura esquemática de receptores de antígeno. Panel izquierdo: una molécula de anticuerpo, secretada por células B activadas, tiene una molécula efectora de unión a antígeno. Una versión de esta molécula unida a membrana actúa como el receptor de antígeno de células B (que no se muestra). Un anticuerpo está compuesto de dos cadenas pesadas (verde), y dos ligeras (amarillo), idénticas. Cada cadena tiene una parte constante (azul sombreado) y una parte variable (rojo sombreado). Cada extremo de la molécula de anticuerpo está formado por una cadena ligera y una pesada, de manera que las partes variables de las dos cadenas se unen, lo que crea una región variable que contiene el sitio de unión a antígeno. El tallo se forma a partir de las partes constantes de las cadenas pesadas, y adopta un número limitado de formas. Esta región constante participa en la eliminación del antígeno unido. Panel derecho: un receptor de antígeno de célula T. Éste también está compuesto de dos cadenas, una cadena α (amarillo) y una cadena β (verde); cada una tiene una parte variable y una parte constante. Al igual que con la molécula de anticuerpo, las partes variables de las dos cadenas crean una región variable, que forma el sitio de unión a antígeno. El receptor de célula T no se produce en una forma secretada.

amarillo). Las cadenas tanto pesadas como ligeras tienen regiones variable y constante; las regiones variables de una cadena pesada y de una ligera se combinan para formar un sitio de unión a antígeno, de manera que ambas cadenas contribuyen a la especificidad de unión a antígeno de la molécula de anticuerpo. La estructura de las moléculas de anticuerpos se describe en detalle en el capítulo 3, y las propiedades funcionales de anticuerpos conferidas por sus regiones constantes se consideran en los capítulos 4 y 9. Por el momento, sólo se abordarán las propiedades de moléculas de anticuerpo como receptores de antígeno, y de qué modo se genera la diversidad de las regiones variables.

El receptor de células T para antígeno muestra muchas similitudes con el receptor de antígeno de células B, y las dos moléculas están claramente relacionadas entre sí desde el punto de vista evolutivo; de hecho, el receptor de célula T semeja de manera estrecha una parte de la molécula de anticuerpo. Sin embargo, hay diferencias importantes entre las dos moléculas que, como se observará, se relacionan con sus diferentes funciones dentro del sistema inmunitario. El receptor de células T (fig. 1-13) está compuesto de dos cadenas a grandes rasgos de igual tamaño, llamadas las cadenas α y β del receptor de células T, cada una de las cuales abarca la membrana de la célula T. Cada cadena tiene una región variable y una región constante, y la combinación de las regiones variables de las cadenas α y β crea un sitio único para la unión de antígeno. Esta estructura se describe en detalle en el capítulo 3, y el modo en el cual se introduce diversidad en las regiones variables se comenta en el capítulo 4. Como se observará, la organización de los genes que codifican para los receptores de antígeno, y la manera en la cual se introduce diversidad para crear un sitio de unión a antígeno singular es en esencia la misma tanto para el receptor de células B como para el receptor de células T. Empero, hay una diferencia crucial en el modo en el cual los receptores de células B y de células T se unen a antígenos; el receptor de células T no se une de manera directa a las moléculas de antígeno sino que, en cambio, reconoce fragmentos de antígenos unidos sobre la superficie de otras células. La naturaleza exacta del antígeno reconocido por células T, y el modo en que los antígenos se fragmentan y se transportan hacia las superficies celulares, son el tema del capítulo 5. Otra diferencia de la molécula de anticuerpo es que no hay una forma secretada del receptor de célula T; la función del receptor es solamente emitir una señal a la célula T de que se ha unido a su antígeno, y los efectos inmunitarios subsiguientes dependen de las acciones de las células T en sí (cap. 8).

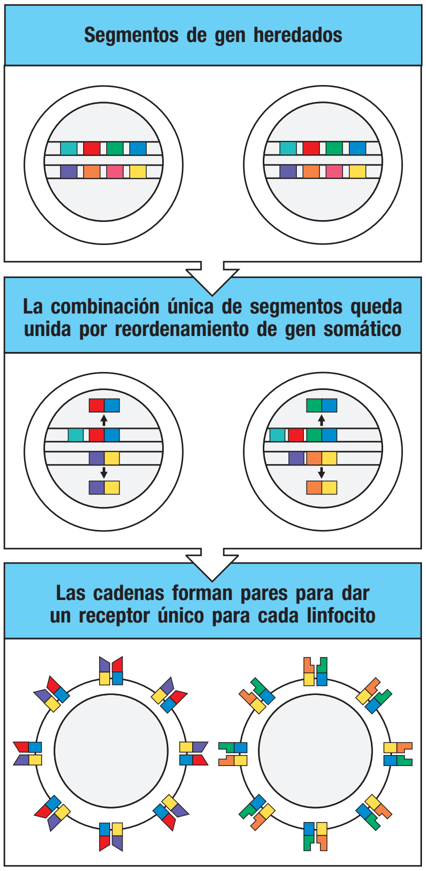

Segmentos de gen heredados
La combinación única de segmentos queda unida por reordenamiento de gen somático
Las cadenas forman pares para dar un receptor único para cada linfocito

Fig. 1-14. La diversidad de receptores de antígeno de linfocitos se genera por medio de reordenamientos de segmento de gen somáticos. Diferentes partes de las regiones variables de los receptores de antígeno son codificadas por juegos de segmentos de gen. Durante el desarrollo de un linfocito, un miembro de cada juego de segmentos de gen se une al azar a los otros por medio de un proceso irreversible de recombinación de DNA. Los segmentos de gen yuxtapuestos conforman un gen completo que codifica para la parte variable de la cadena del receptor y es singular para esa célula. Este reordenamiento al azar se repite para el juego de segmentos de gen que codifican para la otra cadena. Los genes reordenados se expresan para producir los dos tipos de cadenas de polipéptidos. Éstas se unen para formar un receptor de antígeno único sobre la superficie del linfocito. Cada linfocito porta muchas copias de su receptor singular.

1-12 Cada linfocito en desarrollo genera un receptor de antígeno singular por medio del reordenamiento de sus segmentos de gen, que codifican un receptor

¿De qué manera un número finito de genes codifica receptores de antígenos con un rango de especificidades casi infinito? Esta pregunta se respondió en 1976, cuando **Susumu Tonegawa** descubrió que los genes que codifican regiones variables de inmunoglobulina se heredan como juegos de **segmentos de gen**, cada uno de los cuales codifica una parte de la región variable de una de las cadenas polipeptídicas de inmunoglobulina (fig. 1-14). Durante el desarrollo de la célula B en la médula ósea, estos segmentos de gen se unen de modo irreversible mediante recombinación de DNA y forman un tramo de DNA que codifica una región variable completa. Puesto que hay muchos segmentos de gen diferentes en cada juego, y diferentes segmentos de gen se unen entre sí en diferentes células, cada célula genera genes singulares para las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de la molécula de inmunoglobulina. Una vez que estos eventos de recombinación han tenido éxito en la producción de un receptor funcional, se impide el reordenamiento adicional. De esta manera, cada linfocito sólo expresa una especificidad de receptor.

Este mecanismo tiene tres consecuencias importantes. En primer lugar, permite a un número limitado de segmentos de gen generar un vasto número de proteínas diferentes. En segundo lugar, dado que cada célula ensambla un juego diferente de segmentos de gen, cada célula expresa una especificidad de receptor singular. En tercer lugar, puesto que el reordenamiento de segmento de gen comprende un cambio irreversible del DNA de una célula, toda la progenie de esa célula heredará genes que codifican la misma especificidad de receptor. Este orden general más tarde también se confirmó para los genes que codifican el receptor de antígeno en las células T.

La diversidad potencial de los receptores de linfocito generados de este modo es enorme. Apenas algunos cientos de segmentos de gen pueden combinarse de distintas maneras para generar miles de cadenas de receptor diferentes. La diversidad de los receptores de linfocito se amplifica más por la diversidad de unión, creada al añadir o sustraer nucleótidos en el proceso de unión de los segmentos de gen, y por el hecho de que cada receptor se hace al parear dos cadenas variables diferentes, cada una codificada por juegos distintos de segmentos de gen. De este modo, 1 000 cadenas diferentes de cada tipo podrían generar 10^6 receptores de antígeno distintos por medio de esta diversidad de combinaciones. De esta manera, una pequeña cantidad de material genético puede codificar una diversidad de receptores en realidad asombrosa. Sólo un subgrupo de estas especificidades de receptor generadas al azar sobrevive a los procesos selectivos que forman el repertorio de linfocitos periféricos; con todo, en un ser humano en cualquier momento hay linfocitos de al menos 10^8 especificidades diferentes. Éstas proporcionan la materia prima sobre la cual actúa la selección clonal.

1-13 Las inmunoglobulinas se unen a una amplia variedad de estructuras químicas, mientras que el receptor de célula T se especializa en reconocer antígenos extraños como fragmentos peptídicos unidos a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad

En principio, el sistema adaptativo puede reconocer casi cualquier estructura química como un antígeno, pero los antígenos habituales encontrados en una infección son las proteínas, las glucoproteínas y los polisacáridos de agentes patógenos. Un receptor de antígeno, o un anticuerpo individual, reconoce una pequeña parte de la estructura molecular de una molécula antigénica, que se conoce como **determinante antigénico** o **epítopo** (fig. 1-15). Los antígenos macromoleculares, como proteínas y glucoproteínas, por lo general tienen muchos epítopos diferentes que pueden ser reconocidos por receptores de antígeno diferentes.

Los receptores de antígeno de las células B y de las T están adaptados para reconocer antígenos de dos modos, lo que refleja las participaciones que sus células efectoras finalmente tendrán en la destrucción de agentes patógenos. Las células B están especializadas para reconocer los antígenos de superficie sobre agentes patógenos que viven fuera de células, y para diferenciarse hacia células plasmáticas efectoras que secretan anticuerpos para dirigirse a estos agentes patógenos. De esta manera, los receptores de células B y sus homólogos anticuerpos tienen la capacidad de unirse a una amplia variedad de estructuras moleculares.

Por otra parte, las células T efectoras tienen que afrontar agentes patógenos que han entrado a células hospedadoras y tienen que ayudar a activar células B. Para desempeñar estas funciones, el receptor de células T está especializado para reconocer antígenos que se han generado dentro de células y que se están desplegando sobre su superficie. Las propiedades de reconocimiento del receptor de célula T reflejan esto: sólo reconocen un tipo de antígeno (péptidos que se han producido en otra célula hospedadora mediante la desintegración de proteínas y que luego se despliegan sobre la superficie de la célula). Además, los péptidos sólo se reconocen si están unidos a un tipo particular de proteína de superficie celular. Estas son las glucoproteínas de membrana conocidas como **moléculas del MHC**, que se codifican en una agrupación de genes llamados el **complejo mayor de histocompatibilidad**, cuya sigla es **MHC**. De este modo, el antígeno reconocido por receptores de células T es un complejo de un antígeno péptido extraño y una molécula del MHC (fig. 1-16). En los capítulos 3 y 5, se describe de qué manera estos antígenos compuestos son reconocidos por receptores de células T y cómo se generan, respectivamente.

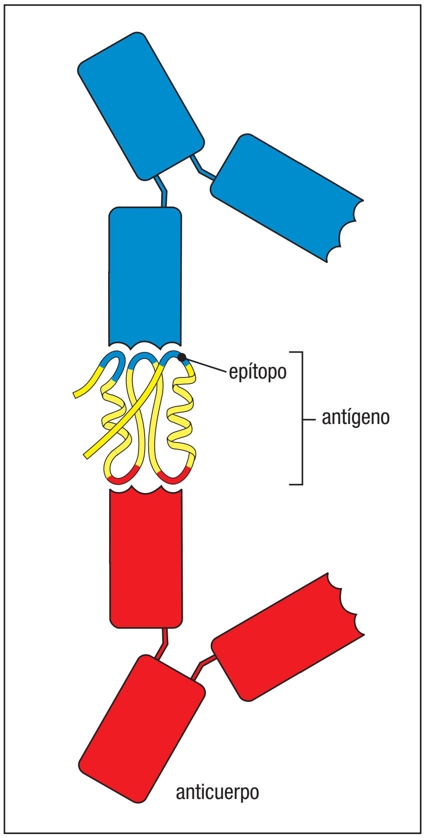


Fig. 1-15. Los antígenos son las moléculas reconocidas por la respuesta inmunitaria, mientras que los epítopos son sitios dentro de antígenos a los cuales se unen los receptores de antígeno. Los antígenos pueden ser macromoléculas complejas como proteínas, según se muestra en amarillo. Casi todos los antígenos son de mayor tamaño que los sitios en el anticuerpo o el receptor de antígeno al cual se unen, y la porción real del antígeno que está unida se conoce como el determinante antigénico, o epítopo, para ese receptor. Los antígenos grandes, como las proteínas, pueden contener más de un epítopo (indicado en rojo y azul) y, así, pueden unirse a diferentes anticuerpos.

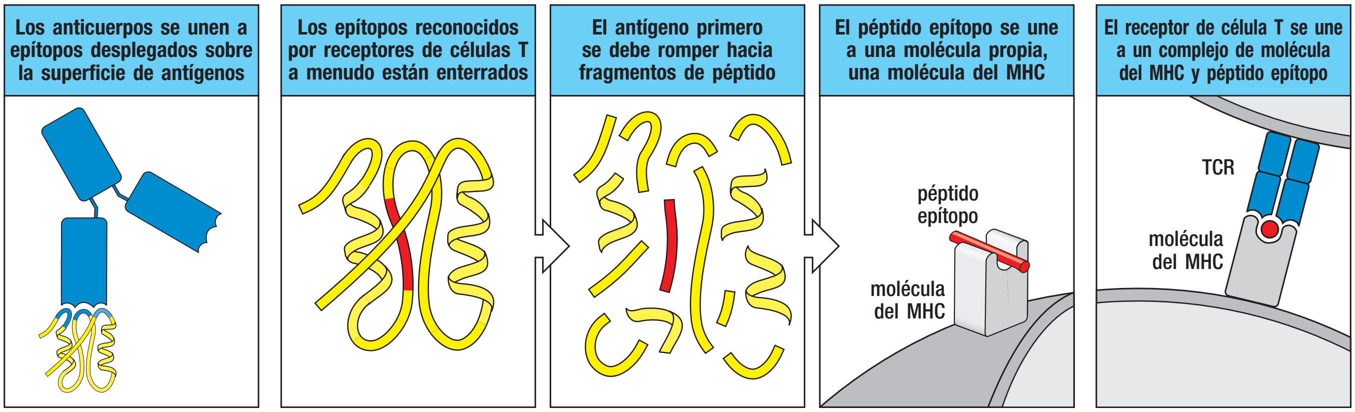

Los anticuerpos se unen a epítopos desplegados sobre la superficie de antígenos
Los epítopos reconocidos por receptores de células T a menudo están enterrados
El antígeno primero se debe romper hacia fragmentos de péptido
El péptido epítopo se une a una molécula propia, una molécula del MHC
péptido epítopo
molécula del MHC
El receptor de célula T se une a un complejo de molécula del MHC y péptido epítopo
TCR
molécula del MHC

Fig. 1-16. Un anticuerpo se une a un antígeno de modo directo, mientras que un receptor de célula T se une a un complejo de fragmento de antígeno y molécula propia. Los anticuerpos (primer panel) se unen de manera directa a sus antígenos y reconocen epítopos que forman características de superficie del antígeno. En cambio, los receptores de células T pueden reconocer epítopos que están enterrados dentro de antígenos y no se pueden reconocer de modo directo (segundo panel). Estos antígenos deben degradarse primero mediante proteinasas (tercer panel), y el epítopo péptido se debe liberar hacia una molécula propia, llamada una molécula del MHC (cuarto panel). Es en esta forma, como un complejo de péptido y molécula del MHC, que los antígenos son reconocidos por receptores de células T (quinto panel).

1-14 El desarrollo y la supervivencia de los linfocitos están determinados por señales recibidas por medio de sus receptores de antígeno

Igual de asombrosa que la generación de millones de receptores de antígeno diferentes, es la conformación de este repertorio durante el desarrollo de linfocitos y el mantenimiento de un extenso repertorio en la periferia. ¿De qué modo se mantienen receptores en potencia útiles mientras que los que podrían reaccionar contra los **antígenos propios** de un individuo se eliminan? ¿De qué manera se mantienen relativamente constantes los números de linfocitos periféricos y los porcentajes de células B y de células T? La respuesta parece ser que durante todo su lapso de vida, desde su desarrollo en los órganos linfoides centrales en adelante, la supervivencia de un linfocito depende de señales recibidas mediante su receptor de antígeno. Si un linfocito no recibe esas señales de supervivencia, muere por medio de una forma de suicidio celular llamado **apoptosis** o **muerte celular programada**. Los linfocitos que reaccionan fuertemente contra antígenos propios se eliminan durante el desarrollo por medio de deleción clonal, como lo predijo la teoría de selección clonal emitida por Burnet, antes de que maduren hacia una etapa en la cual podrían infligir daño. En cambio, una falta completa de señales provenientes del receptor de antígeno durante el desarrollo también puede llevar a muerte celular. Además, si un receptor no se usa en el transcurso de un tiempo relativamente breve después de su ingreso al repertorio en la periferia, la célula que lo porta muere, lo que deja lugar para nuevos linfocitos con receptores diferentes. De este modo, los receptores autorreactivos se eliminan, y los receptores se prueban para asegurar que son en potencia funcionales. En el capítulo 7 se examinan los mecanismos que conforman y mantienen el repertorio de receptores de linfocitos.

La apoptosis (término derivado de una palabra griega que significa la caída de las hojas de los árboles) es un medio general para regular el número de células en el cuerpo. Se encarga, por ejemplo, de la muerte y el desprendimiento de células epiteliales cutáneas e intestinales viejas y del recambio de células hepáticas. Cada día la médula ósea produce millones de neutrófilos, monocitos, eritrocitos y linfocitos nuevos, y esta producción debe equilibrarse por medio de una pérdida igual. Casi todos los leucocitos tienen vida relativamente breve y mueren por apoptosis. Las células que mueren son fagocitadas y degradadas en el hígado y el bazo por macrófagos especializados.

1-15 Los linfocitos encuentran antígenos en los órganos linfoides periféricos y responden a los mismos

Los agentes patógenos pueden entrar al cuerpo por medio de muchas vías y establecer una infección en cualquier lugar en los tejidos, mientras que en circunstancias normales los linfocitos sólo se encuentran en la sangre, la linfa y los órganos linfoides. Entonces, ¿cómo se reúnen? Los antígenos y los linfocitos finalmente se encuentran unos a otros en los órganos linfoides periféricos (los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides de las mucosas) (fig. 1-7). Los linfocitos indiferenciados maduros recirculan continuamente por estos tejidos, a los cuales los antígenos de agentes patógenos son transportados desde sitios de infección, principalmente por medio de células dendríticas. Los órganos linfoides periféricos están especializados para atrapar células dendríticas que portan antígeno y para facilitar el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas.

Los tejidos linfoides periféricos están compuestos de agregaciones de linfocitos en un armazón de células del estroma que no son leucocitos, que proporcionan la organización estructural básica del tejido y emiten señales de supervivencia para ayudar a sostener la vida de los linfocitos. Además de los linfocitos, los órganos linfoides periféricos también contienen macrófagos y células dendríticas residentes.

Cuando ocurre una infección en un tejido como la piel, el antígeno libre y las células dendríticas que portan antígeno viajan desde el sitio de infección a través de los vasos linfáticos aferentes hacia los **ganglios linfáticos de drenaje** (fig. 1-17), tejidos linfoides periféricos donde activan linfocitos específicos para antígeno. Los linfocitos activados luego pasan por un periodo de proliferación y diferenciación, después del cual deben abandonar los ganglios linfáticos como células efectoras por medio del vaso linfático eferente. Éste finalmente los regresa al torrente sanguíneo (fig. 1-7), que luego los transporta hacia los tejidos donde actuarán. Todo este proceso dura aproximadamente cuatro a seis días desde el momento en que se reconoce el antígeno, lo que significa que una respuesta inmunitaria adaptativa a un antígeno no encontrado antes no se hace efectiva sino hasta alrededor de una semana después de la infección. Los linfocitos indiferenciados que no reconocen su antígeno también salen a través del vaso linfático eferente y son regresados a la sangre, desde la cual siguen recirculando a través de tejidos linfoides hasta que reconocen antígeno o mueren.

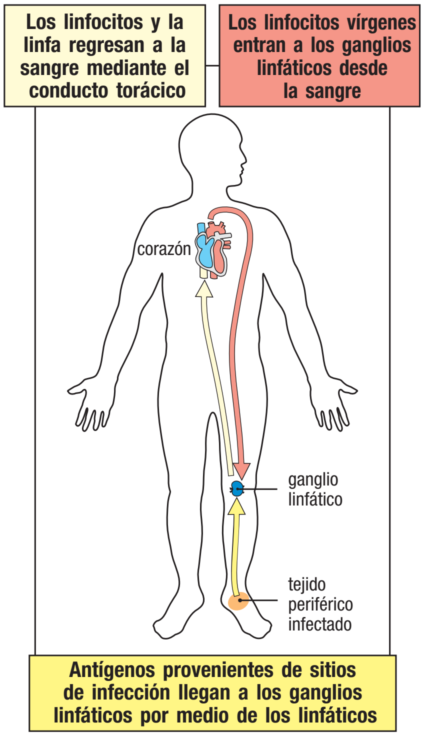

Los linfocitos y la linfa regresan a la sangre mediante el conducto torácico
Los linfocitos vírgenes entran a los ganglios linfáticos desde la sangre
corazón
ganglio linfático
tejido periférico infectado
Antígenos provenientes de sitios de infección llegan a los ganglios linfáticos por medio de los linfáticos

Fig. 1-17. Los linfocitos circulantes encuentran antígeno en órganos linfoides y periféricos. Los linfocitos indiferenciados recirculan constantemente por el tejido linfoide periférico, aquí ilustrado como un ganglio linfático poplíteo, un ganglio linfático situado por detrás de la rodilla. En caso de una infección en un pie, éste será el ganglio linfático de drenaje, donde los linfocitos pueden encontrar sus antígenos específicos y quedar activados. El sistema linfático regresa hacia el torrente sanguíneo a los linfocitos tanto activados como no activados.

Los **ganglios linfáticos** son órganos linfoides muy organizados localizados en los puntos de convergencia de vasos del sistema linfático, que es el extenso sistema que recolecta líquido extracelular desde los tejidos y lo regresa a la sangre (fig. 1-7). Este líquido extracelular se produce de manera continua por medio de filtración desde la sangre, y se llama linfa. La linfa fluye desde los tejidos periféricos bajo la presión ejercida por su producción continua, y se transporta por **vasos linfáticos**. Válvulas unidireccionales en los vasos linfáticos evitan un flujo inverso, y los movimientos de una parte del cuerpo en relación con otra son importantes para impulsar la linfa.

Los **vasos linfáticos aferentes** drenan líquido desde los tejidos y transportan agentes patógenos y células que portan antígeno desde tejidos infectados hacia los ganglios linfáticos (fig. 1-18). Los antígenos libres simplemente se difunden a través del líquido extracelular hacia el ganglio linfático, mientras que las células dendríticas migran de modo activo hacia el ganglio linfático bajo la influencia de quimiocinas quimiotácticas. Las mismas quimiocinas también atraen linfocitos desde la sangre, y éstos entran a los ganglios linfáticos al pasar a través de las paredes de vasos sanguíneos especializados llamados **vénulas endoteliales altas (HEV)**. En los ganglios linfáticos, los linfocitos B están localizados en **folículos**, que forman la **corteza** externa del ganglio linfático; las células T están distribuidas de manera más difusa en las **áreas paracorticales** circundantes, también denominadas la corteza profunda o **zonas de células T** (fig. 1-18). Los linfocitos que migran desde la sangre hacia ganglios linfáticos entran en las áreas paracorticales primero y, dado que son atraídos por las mismas quimiocinas, las células dendríticas presentadoras de antígeno y los macrófagos también quedan localizados ahí. El antígeno libre que se difunde a través del ganglio linfático puede quedar atrapado en estas células dendríticas y macrófagos. Esta yuxtaposición de antígeno, células presentadoras de antígeno y células T indiferenciadas crea un ambiente ideal en la zona de células T en el cual las células T indiferenciadas pueden unirse a su antígeno y, así, quedar activadas.

Como se mencionó, la activación de células B generalmente no sólo requiere antígeno, que se une al receptor de célula B, sino también la cooperación de células T auxiliares, un tipo de célula T efectora (sección 1-4). La organización del ganglio linfático asegura que antes de entrar a los folículos, las células B indiferenciadas pasen a través de las zonas de células T, donde pueden encontrar tanto su antígeno como sus células T auxiliares cooperadoras, y quedar activadas. Algunos de los folículos de células B incluyen **centros germinales**, donde las células B activadas están proliferando intensamente y diferenciándose hacia células plasmáticas.

En seres humanos, el **bazo** es un órgano del tamaño de un puño, situado justo por detrás del estómago (fig. 1-7). Carece de conexión directa con el sistema linfático; en lugar de eso, reúne antígeno a partir de la sangre y participa en respuestas inmunitarias a agentes patógenos transportados por la sangre. Los linfocitos entran al bazo y salen del mismo por medio de vasos sanguíneos. El bazo también reúne eritrocitos senescentes y los elimina. Su organización se muestra de modo esquemático en la figura 1-19. Casi todo el bazo está compuesto de **pulpa roja**, el sitio de eliminación de eritrocitos. Los linfocitos rodean las arteriolas que corren a través del bazo, lo que forma áreas aisladas de **pulpa blanca**. La vaina de linfocitos alrededor de una arteriola se llama la **vaina linfoide periarteriolar (PALS)** y contiene muchas células T. Hay folículos linfoides a intervalos a lo largo de esta última, y éstos contienen principalmente células B. Una llamada zona marginal rodea el folículo; tiene pocas células T, muchos macrófagos, y una población de células B residentes, no circulantes, conocidas como **células B de la zona marginal**, acerca de la cual se sabe poco; se comentan en el capítulo 7. Los microbios, antígenos solubles y complejos de antígeno:anticuerpo transportados por la sangre son filtrados desde la sangre por macrófagos y células dendríticas inmaduras dentro de la zona marginal. Al igual que con la migración de células dendríticas inmaduras desde los tejidos periféricos hacia las áreas de células T de los ganglios linfáticos, cuando las células dendríticas en las zonas marginales esplénicas captan antígenos y quedan activadas, migran hacia las áreas de células T del bazo, donde pueden presentar a células T los antígenos que portan.

Casi todos los agentes patógenos entran al cuerpo a través de las mucosas, y éstos también quedan expuestos a una vasta carga de otros antígenos potenciales provenientes del aire, los alimentos y la flora microbiana natural del cuerpo. Las mucosas están protegidas por un extenso sistema de tejidos linfoides conocidos en general como el **sistema inmunitario de mucosas** o **tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT)**. En conjunto, se estima que el sistema inmunitario de mucosas contiene tantos linfocitos como el resto del cuerpo, y forman un grupo especializado de células que obedecen reglas de recirculación que difieren un poco de las que operan en los otros órganos linfoides periféricos. El **tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT)** comprende las **amígdalas**, las **adenoides**, el **apéndice** y estructuras especializadas llamadas **placas de Peyer** en el

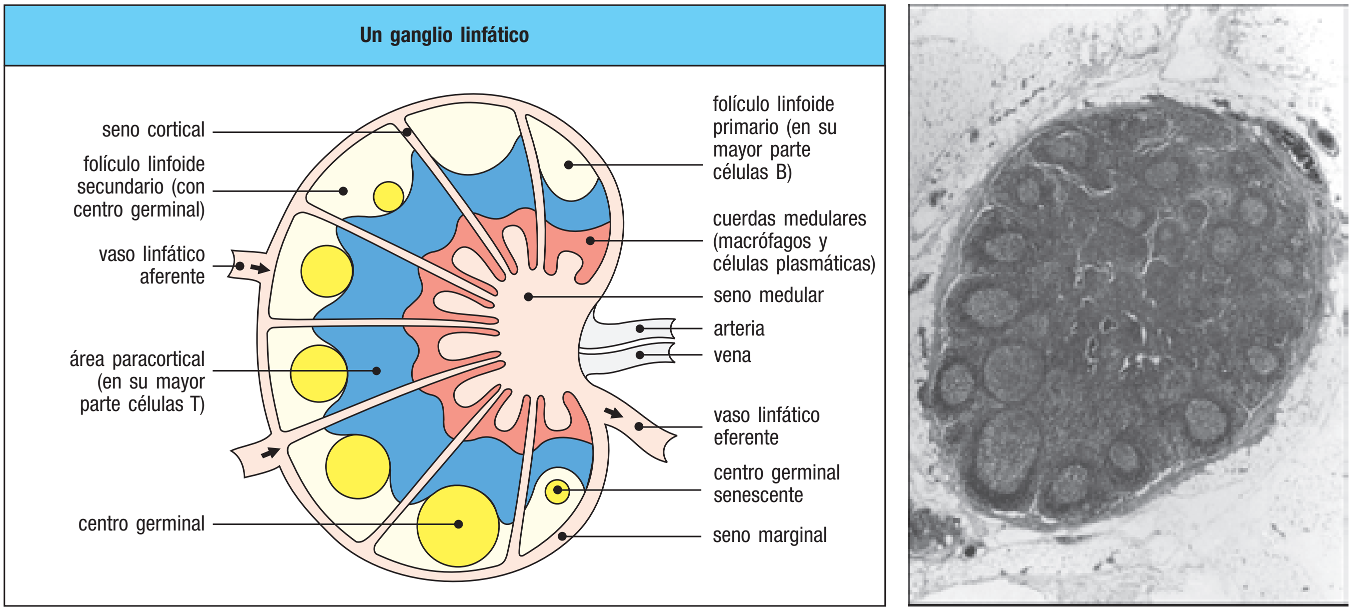

Un ganglio linfático
seno cortical
folículo linfoide secundario (con centro germinal)
vaso linfático aferente
área paracortical (en su mayor parte células T)
centro germinal
folículo linfoide primario (en su mayor parte células B)
cuerdas medulares (macrófagos y células plasmáticas)
seno medular
arteria
vena
vaso linfático eferente
centro germinal senescente
seno marginal

Fig. 1-18. Organización de un ganglio linfático. Como se muestra en el diagrama de la izquierda, de un corte longitudinal de un ganglio linfático, este último consta de una corteza más externa y una médula interna. La corteza está compuesta de una corteza externa de células B, organizadas hacia folículos linfoides, y áreas profundas, o paracorticales, compuestas principalmente de células T y células dendríticas. Cuando está en proceso una respuesta inmunitaria, algunos de los folículos contienen áreas centrales de intensa proliferación de células B, llamadas centros germinales, y se conocen como folículos linfoides secundarios. Estas reacciones son muy notorias, pero a la postre se extinguen como centros germinales senescentes. La linfa que drena desde los espacios extracelulares del cuerpo transporta antígenos en células dendríticas fagocíticas y macrófagos fagocíticos desde los tejidos hacia el ganglio linfático por medio de los linfáticos aferentes. Éstos migran de manera directa desde los senos hacia las partes celulares del ganglio. La linfa sale por los linfáticos eferentes en la médula. La médula consta de cuerdas de macrófagos y células plasmáticas secretoras de anticuerpo conocidas como las cuerdas medulares. Los linfocitos vírgenes entran al ganglio desde el torrente sanguíneo a través de vénulas poscapilares especializadas (que no se muestran) y salen con la linfa a través del linfático eferente. La microscopia óptica muestra un corte transversal a través de un ganglio linfático, con folículos prominentes que contienen centros germinales. Aumento ×7. Fotografía cortesía de N. Rooney.

intestino delgado, y reúnen antígeno desde las superficies epiteliales del tubo digestivo. En las placas de Peyer, que son el más importante y más organizado de estos tejidos, el antígeno es recolectado por medio de células epiteliales especializadas llamadas **células de los micropliegues** o **células M** (fig. 1-20). Los linfoci-

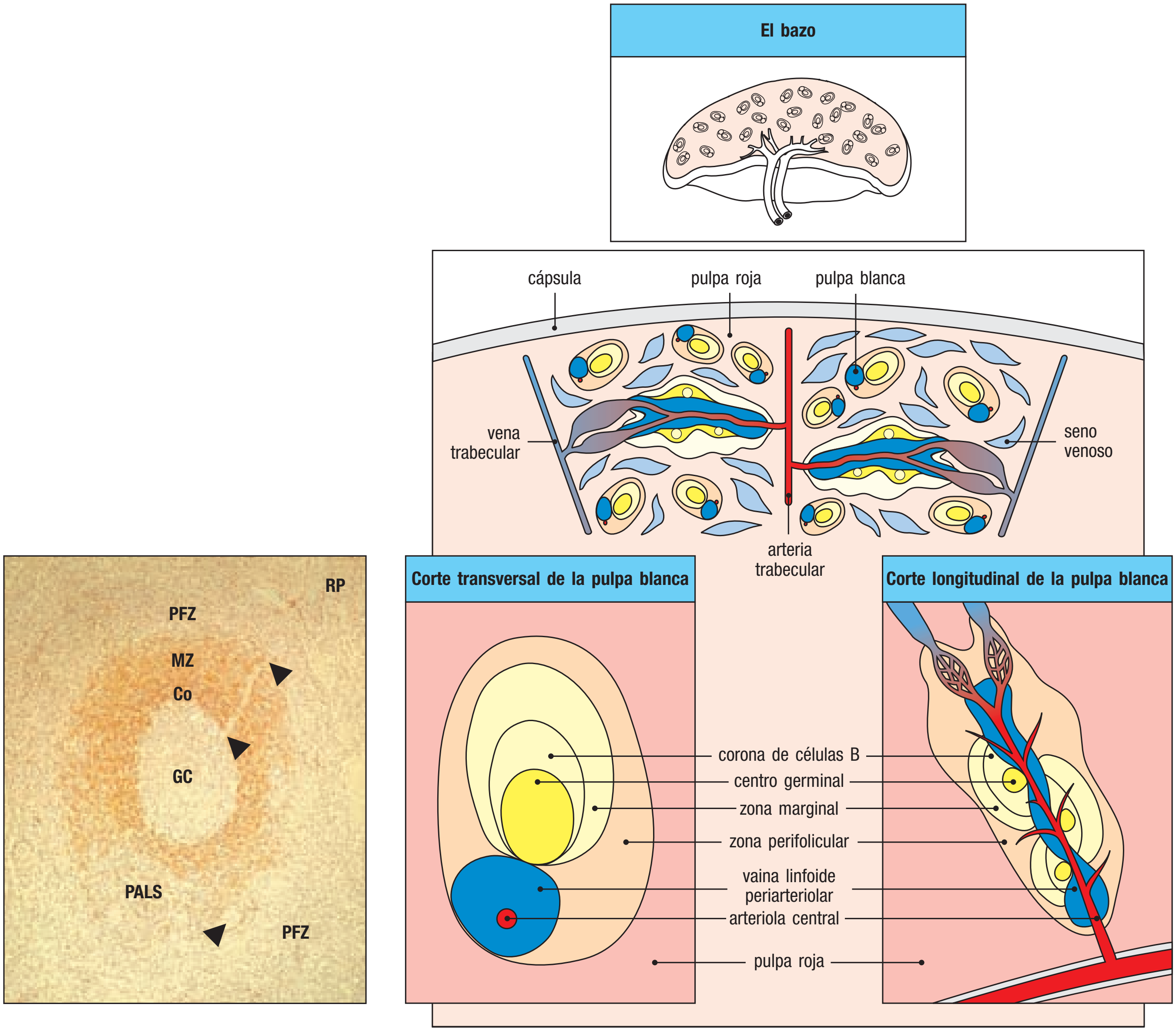

El bazo
cápsula
pulpa roja
pulpa blanca
vena trabecular
seno venoso
arteria trabecular
RP
PFZ
MZ
Co
GC
PALS
PFZ
Corte transversal de la pulpa blanca
Corte longitudinal de la pulpa blanca
corona de células B
centro germinal
zona marginal
zona perifolicular
vaina linfoide periarteriolar
arteriola central
pulpa roja

Fig. 1-19. Organización de los tejidos linfoides del bazo. El esquema superior derecho muestra que el bazo consta de pulpa roja (áreas de color rosado en el panel superior), que es un sitio de destrucción de eritrocitos, entremezclada con la pulpa blanca. Una ampliación de un corte pequeño de un bazo humano (centro) muestra la disposición de áreas separadas de pulpa blanca (amarillo y azul) alrededor de arteriolas centrales. Casi toda la pulpa blanca se muestra en corte transversal, con dos porciones en corte longitudinal. Los dos esquemas inferiores muestran agrandamientos de un corte transversal (esquema inferior central) y corte longitudinal (esquema inferior derecho) de la pulpa blanca. La vaina linfoide periarteriolar (PALS), constituida de células T, rodea a la arteriola central. Los linfocitos y las células dendríticas cargadas de antígeno se unen aquí. Los folículos constan principalmente de células B; en los folículos secundarios un centro germinal está rodeado por una corona de células B. Los folículos están rodeados por una llamada zona marginal de linfocitos. En cada área de pulpa blanca, sangre que porta tanto linfocitos como antígeno fluye desde una arteria trabecular hacia una arteriola central. Desde esta arteriola de menor calibre se ramifican vasos sanguíneos, y finalmente terminan en una zona especializada en el bazo humano llamada la zona perifolicular (PFZ), que rodea a cada zona marginal. A continuación, las células y el antígeno pasan hacia la pulpa blanca a través de espacios abiertos llenos de sangre en la zona perifolicular. La microfotografía óptica inferior izquierda muestra un corte transversal de la pulpa blanca del bazo humano inmunoteñida para células B maduras. Tanto el folículo como la PALS están rodeados por la zona perifolicular. La arteriola perifolicular surge en la PALS (punta de flecha en la parte inferior) atraviesa el folículo, pasa por la zona marginal y se abre hacia la zona perifolicular (puntas de flecha superiores). Co, corona de células B folicular; GC, centro germinal; MZ, zona marginal; RP, pulpa roja; puntas de flecha, arteriola central. Fotografía cortesía de N.M. Milicevic.

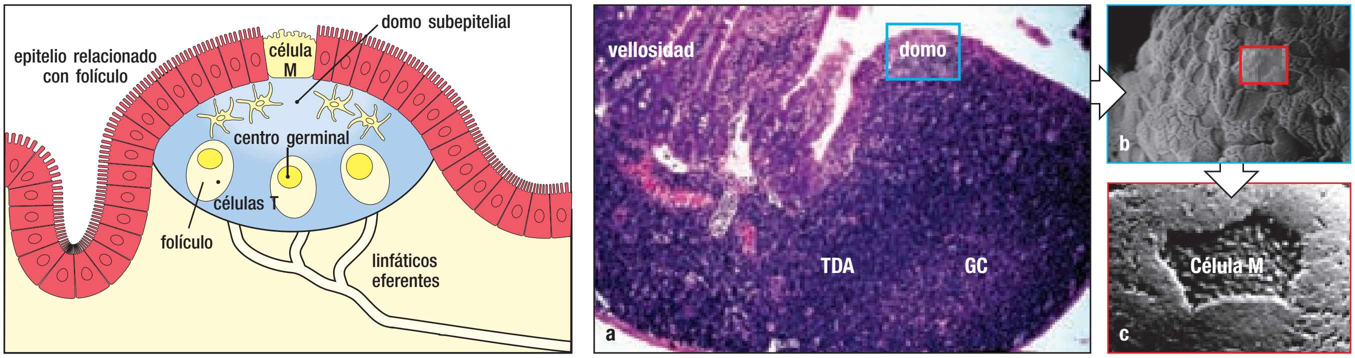
tos forman un folículo que consta de un domo central grande de linfocitos B rodeado por números más pequeños de linfocitos T. Las células dendríticas residentes dentro de la placa de Peyer presentan el antígeno a linfocitos T. Los linfocitos entran a las placas de Peyer desde la sangre y salen a través de vasos linfáticos eferentes. Los linfocitos efectores generados en placas de Peyer viajan a través del sistema linfático y hacia el torrente sanguíneo, desde donde se diseminan de regreso hacia tejidos de mucosa para llevar a cabo sus acciones efectoras.

Hay agregados similares pero más difusos de linfocitos en las vías respiratorias y en otras mucosas: en las vías respiratorias hay **tejido linfoide relacionado con la nariz (NALT)** y **tejido linfoide relacionado con los bronquios (BALT)**. Al igual que las placas de Peyer, estos tejidos linfoides de mucosas también están cubiertos por células M, a través de las cuales pueden pasar los microbios y los antígenos inhalados que quedan atrapados en el moco que cubre las vías respiratorias. El sistema inmunitario de mucosa se comenta en el capítulo 11.

Si bien tienen aspecto muy diferente, los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides relacionados con mucosa comparten la misma estructura básica. Operan con base en el mismo principio; atrapan antígenos y células presentadoras de antígeno provenientes de sitios de infección y habilitan a estas últimas para que presenten antígeno a linfocitos pequeños migratorios, lo que induce respuestas inmunitarias adaptativas. Los tejidos linfoides periféricos también proporcionan señales de sostén a linfocitos que no encuentran de inmediato su antígeno específico, de manera que sobreviven y siguen recirculando.

Puesto que participan en el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas, los tejidos linfoides periféricos no son estructuras estáticas, sino que varían de modo bastante notorio, dependiendo de si hay o no infección. Los tejidos linfoides de mucosas difusos pueden aparecer en respuesta a infección y luego desaparecer, mientras que la estructura de los tejidos organizados cambia de una manera más definida durante una infección. Por ejemplo, los folículos de células B de los ganglios linfáticos se expanden a medida que los linfocitos B proliferan para formar centros germinales (fig. 1-18), y todo el ganglio linfático se agranda, un fenómeno familiarmente conocido como ganglios hinchados.

Por último, pueden encontrarse poblaciones especializadas de linfocitos distribuidas en sitios particulares del cuerpo más que encontrarse en tejidos linfoides organizados. Esos sitios comprenden el hígado y la lámina propia del intestino, así como la base del revestimiento epitelial del intestino, los epitelios reproductores y, en ratones pero no en seres humanos, la epidermis. Estas poblaciones de linfocitos parecen tener importancia en la protección de estos tejidos contra infección, y se describen mejor en los capítulos 7 y 11.



Las placas de Peyer están cubiertas por una capa epitelial que contiene células especializadas llamadas células M que tienen membrana irregular característica

Fig. 1-20. Organización de la placa de Peyer en la mucosa intestinal. Como se muestra en el diagrama de la izquierda, una placa de Peyer contiene muchos folículos de células B con centros germinales. Las células T ocupan las áreas entre folículos, las áreas dependientes de células T. La capa entre el epitelio de superficie y los folículos se conoce como el domo subepitelial, y contiene muchas células dendríticas, células T y células B. Las placas de Peyer carecen de linfáticos aferentes, y el antígeno entra de modo directo desde el intestino a través de un epitelio especializado formado por las llamadas células de los micropliegues (M). Si bien este tejido tiene aspecto muy diferente al de otros órganos linfoides, se mantienen las divisiones básicas. Al igual que en los ganglios linfáticos, los linfocitos entran a las placas de Peyer desde la sangre a través de las paredes de vénulas endoteliales altas (que no se muestran), y salen por medio del linfático eferente. La microfotografía óptica en el panel **a** muestra un corte a través de una placa de Peyer en la pared del intestino de ratón. Puede observarse que la placa de Peyer yace por debajo de los tejidos epiteliales. GC, centro germinal; TDA, área dependiente de células T. El panel **b** es una microfotografía electrónica de barrido del epitelio relacionado con folículo encerrado en un cuadro en (a), que muestra las células M, que carecen de las microvellosidades y la capa mucosa presentes en las células epiteliales normales. Cada célula M se observa como un área hundida en la superficie epitelial. El panel **c** es una vista con mayor aumento del área encerrada en un cuadro en (b), que muestra la superficie irregular característica de una célula M. Las células M son el sitio de entrada para muchos agentes patógenos y otras partículas. (a) tinción con hematoxilina y eosina.
Aumento ×100; (b) ×5 000; (c) × 23 000.
Fuente: Mowat, A., Viney, J.: *Immunol. Rev.* 1997, **156**:145-166.

1-16 La activación de linfocitos requiere interacción con otras células y con antígenos

Como se menciona en las secciones 1-3 y 1-6, los tejidos linfoides periféricos se especializan no sólo en atrapar células fagocíticas que han ingerido antígenos, sino también en promover sus interacciones con linfocitos que se necesitan para iniciar una respuesta inmunitaria adaptativa.

Todas las respuestas de linfocitos a antígenos requieren no sólo la señal que se produce por unión del antígeno a receptores de linfocito, sino también una segunda señal, suministrada por otras células mediante moléculas de superficie celular conocidas en general como moléculas coestimuladoras (sección 1-7). Las células T indiferenciadas por lo general son estimuladas por células dendríticas activadas (fig. 1-21, panel izquierdo), pero para células B indiferenciadas (fig. 1-21, panel derecho) una célula T auxiliar activada suministra la segunda señal. Los macrófagos y las células B que presentan antígeno extraño sobre su superficie también pueden ser inducidos para expresar moléculas coestimuladoras y, así, pueden activar células T indiferenciadas. Estas tres células presentadoras de antígeno especializadas del sistema inmunitario se ilustran en la figura 1-22. Las células dendríticas son las más importantes de las tres a este respecto, con una participación fundamental en el inicio de respuestas inmunitarias adaptativas.

La inducción de moléculas coestimuladoras tiene importancia en el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa, porque el contacto con antígeno sin moléculas coestimuladoras acompañantes desactiva a los linfocitos indiferenciados en lugar de activarlos, lo que da pie a deleción clonal o a un estado inactivo conocido como **anergia**. Este tema se retoma en el capítulo 7. De este modo, es necesario añadir un postulado final a la teoría de la selección clonal. Un linfocito indiferenciado sólo puede activarse por células que portan no sólo antígeno específico sino también moléculas coestimuladoras, cuya expresión está regulada por inmunidad innata.

1-17 Los linfocitos activados por antígeno proliferan en los órganos linfoides periféricos, lo que genera células efectoras y memoria inmunitaria

La gran diversidad de receptores de linfocitos significa que generalmente habrá al menos algunos que puedan unirse a un antígeno extraño dado. Aun así, este número será muy pequeño, y ciertamente no basta para montar una respuesta contra un agente patógeno. Para generar suficientes linfocitos efectores específicos para antígeno a fin de combatir una infección, un linfocito con una especificidad de recep-

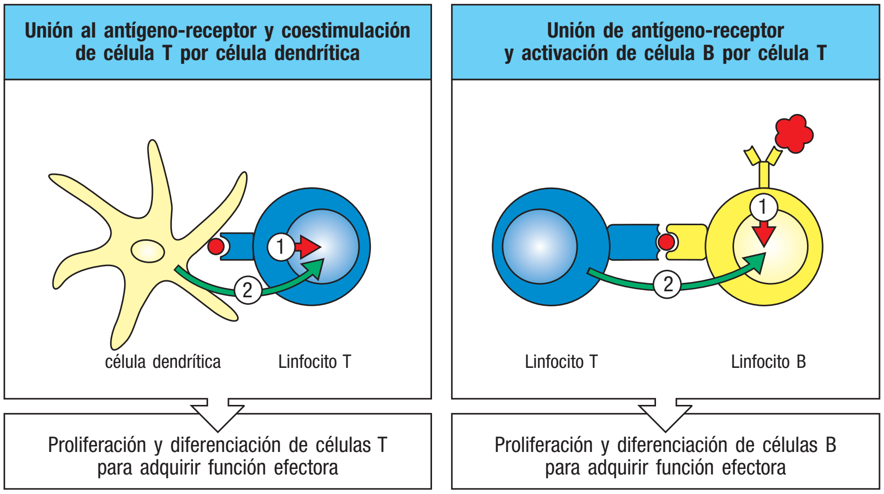

Unión al antígeno-receptor y coestimulación de célula T por célula dendrítica
1
2
célula dendrítica
Linfocito T
Proliferación y diferenciación de células T para adquirir función efectora
Unión de antígeno-receptor y activación de célula B por célula T
1
2
Linfocito T
Linfocito B
Proliferación y diferenciación de células B para adquirir función efectora

Fig. 1-21. Se requieren dos señales para la activación de linfocitos. Además de recibir una señal por medio de su receptor de antígeno (señal 1), los linfocitos vírgenes maduros también deben recibir una segunda señal (señal 2) para quedar activados. Para las células T (panel izquierdo) esta segunda señal es suministrada mediante una célula presentadora de antígeno, como la célula dendrítica que se muestra aquí. Para las células B (panel derecho), la segunda señal por lo general es proporcionada por una célula T activada, que reconoce péptidos antigénicos captados, procesados y presentados por la célula B sobre su superficie.

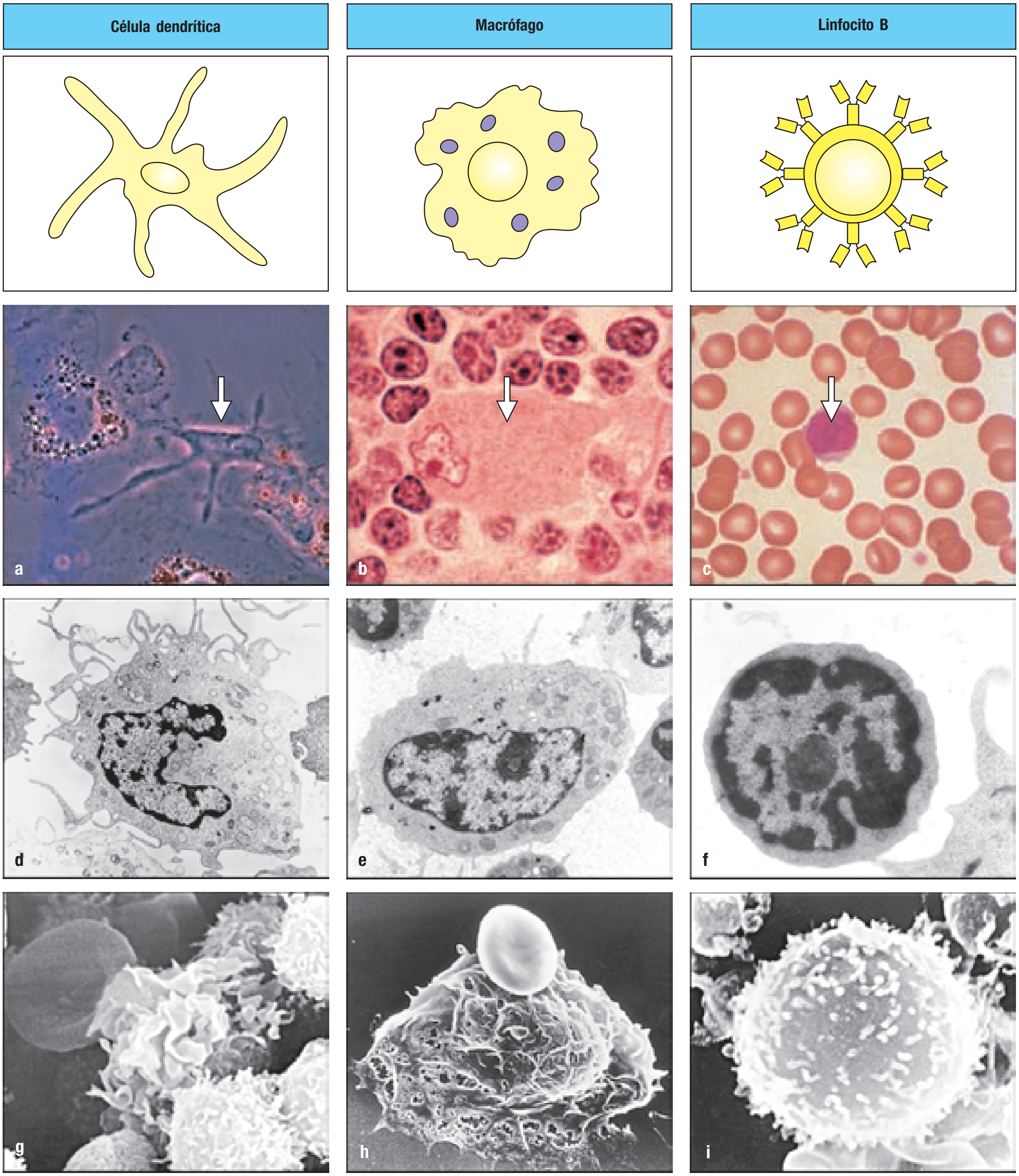


Fig. 1-22. Las células presentadoras de antígeno. Los tres tipos de células presentadoras de antígeno se muestran como se describirán en todo este libro (fila superior), como se observan en la microscopia óptica (segunda fila; una flecha señala la célula importante), por medio de microscopia electrónica de transmisión (tercera fila) y mediante microscopia electrónica de barrido (fila inferior). Las células dendríticas maduras se encuentran en tejidos linfoides y se derivan de células dendríticas hísticas inmaduras que interactúan con muchos tipos de agentes patógenos. Los macrófagos están especializados para internalizar agentes patógenos extracelulares, en especial luego de que han quedado cubiertos por anticuerpos, y para presentar sus antígenos. Las células B tienen receptores específicos para antígeno que les permiten internalizar grandes cantidades de antígeno específico, procesarlo, y presentarlo. Fotografías cortesía de R.M. Steinman (a); N. Rooney (b, c, e, f); S. Knight (d, g), y P.F. Heap (h, i).

tor apropiada se activa primero para que prolifere. Sólo cuando se ha producido una clona grande de células idénticas éstas finalmente se diferencian hacia células efectoras. Esta expansión clonal es una característica común a todas las respuestas inmunitarias adaptativas. Al reconocer su antígeno específico sobre una célula presentadora de antígeno activada, un linfocito indiferenciado deja de migrar y se agranda. La cromatina en su núcleo se hace menos densa, aparecen nucléolos, se incrementa el volumen tanto del núcleo como del citoplasma, y se sintetizan mRNA y proteínas nuevos. En el transcurso de algunas horas, la célula tiene un aspecto por completo diferente, y se conoce como un **linfoblasto** (fig. 1-23).

Los linfoblastos ahora empiezan a dividirse; en circunstancias normales se duplican por sí mismos dos a cuatro veces cada 24 h durante tres a cinco días, de manera que un linfocito indiferenciado da lugar a una clona de aproximadamente 1 000 células hijas de especificidad idéntica. Éstas después se diferencian hacia células efectoras. En el caso de las células B, las células efectoras diferenciadas son

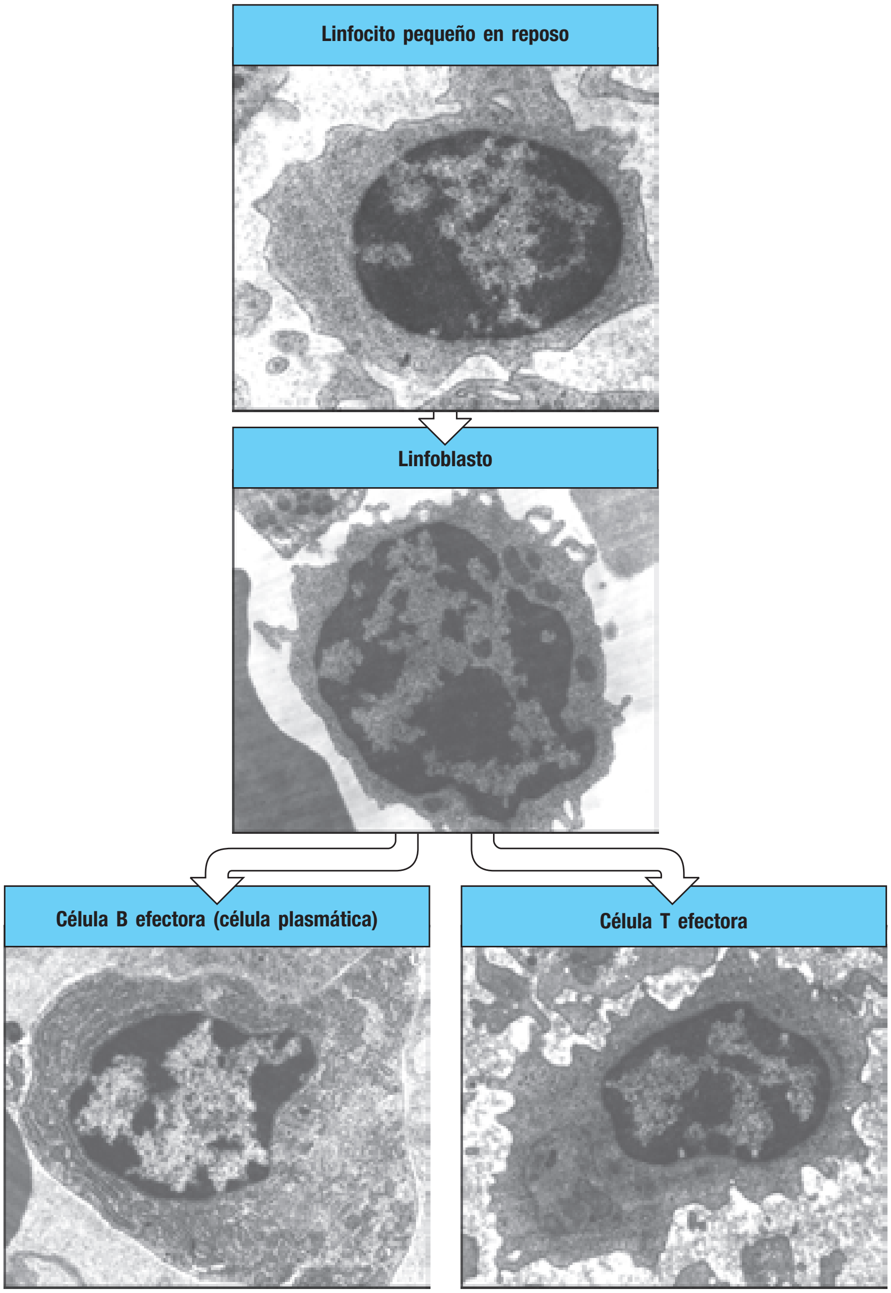
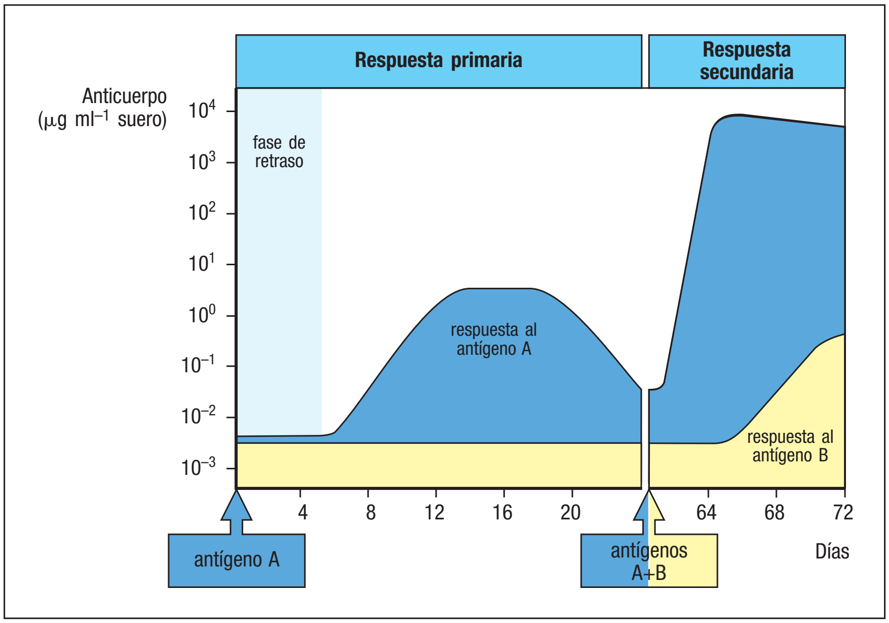

Linfocito pequeño en reposo
Linfoblasto
Célula B efectora (célula plasmática)
Célula T efectora

Fig. 1-23. Micrografías electrónicas de transmisión, de linfocitos en diversas etapas de activación hacia función efectora. Linfocitos en reposo pequeños (panel superior) todavía no han tenido contacto con antígeno. Nótense el citoplasma escaso, la falta de retículo endoplásmico rugoso, y la cromatina condensada, todos indicativos de una célula inactiva. Ésta podría ser una célula T o una B. Los linfocitos circulantes pequeños quedan atrapados en ganglios linfáticos cuando sus receptores encuentran antígeno o células presentadoras de antígeno. La estimulación por antígeno induce al linfocito a convertirse en un linfoblasto activo (panel central). Nótense el mayor tamaño, el núcleo agrandado y la cromatina más difusa; de nuevo, los linfoblastos T y B tienen aspecto similar. Esta célula se divide repetidas veces, lo cual va seguido por diferenciación hacia la función efectora. Los paneles inferiores muestran linfocitos T y B efectores. Nótense la gran cantidad de citoplasma, las abundantes mitocondrias, y la presencia de retículo endoplásmico rugoso: datos característicos de células activas. El retículo endoplásmico rugoso es en especial prominente en las células plasmáticas (células B efectoras), que están sintetizando y secretando cantidades muy grandes de proteína en forma de anticuerpos. Fotografías cortesía de N. Rooney.

Fig. 1-24. La evolución de una respuesta de anticuerpos típica. El primer encuentro con un antígeno produce una respuesta primaria. El antígeno A introducido en el momento cero encuentra poco anticuerpo específico en el suero. Después de una fase de retraso (azul claro), aparecen anticuerpos contra el antígeno A (azul oscuro); su concentración aumenta hasta alcanzar una meseta, y luego declina de manera gradual. Esto es típico de una respuesta primaria. Cuando se efectúan pruebas en el suero para anticuerpos contra otro antígeno, B (amarillo), hay pocos presentes, lo que demuestra la especificidad de la respuesta de anticuerpos. Cuando el animal más tarde queda expuesto a una mezcla de los antígenos A y B, ocurre una respuesta secundaria muy rápida e intensa. Esto ilustra la memoria inmunitaria, la capacidad del sistema inmunitario para dar una segunda respuesta al mismo antígeno con mayor eficiencia y eficacia, lo que proporciona al hospedador una defensa específica contra infección. Esta es la principal razón para administrar inyecciones de refuerzo después de una vacunación inicial. Nótese que la respuesta a B semeja la respuesta inicial o primaria a A, puesto que este es el primer encuentro del hospedador con el antígeno B.



las células plasmáticas, que secretan anticuerpos; en el caso de las células T, las células efectoras son células T citotóxicas capaces de destruir células infectadas, o células T auxiliares que activan otras células del sistema inmunitario. Los linfocitos efectores no recirculan como los linfocitos indiferenciados. Algunas células T efectoras detectan sitios de infección y migran hacia ellos desde la sangre; otras permanecen en los tejidos linfoides y activan células B. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos permanecen en los órganos linfoides periféricos, pero casi todas las células plasmáticas generadas en los ganglios linfáticos y el bazo migran hacia la médula ósea, donde se establecen y vierten anticuerpos hacia el sistema vascular sanguíneo. Las células efectoras generadas en el sistema inmunitario de la mucosa por lo general permanecen dentro de los tejidos de mucosas.

Luego de que un linfocito indiferenciado se ha activado, se requieren cuatro a cinco días antes de que la expansión clonal se complete y los linfocitos se hayan diferenciado hacia células efectoras. De este modo, la primera respuesta inmunitaria adaptativa a un agente patógeno sólo ocurre varios días después de que empieza la infección, y el sistema inmunitario innato la ha detectado. Casi todos los linfocitos generados por medio de la expansión clonal en cualquier respuesta inmunitaria dada finalmente mueren. De cualquier manera, un número importante de células B y T específicas para antígeno activadas persiste luego de que se ha eliminado el antígeno. Estas células se conocen como **células de memoria** y constituyen la base de la memoria inmunitaria. Pueden reactivarse con mucha mayor rapidez que los linfocitos indiferenciados, lo que asegura una respuesta más rápida y eficaz ante un segundo encuentro con un agente patógeno y, así, por lo general proporcionan inmunidad protectora duradera.

Las características de la memoria inmunitaria se observan con facilidad al comparar la respuesta de anticuerpos de un individuo a una primera inmunización o **inmunización primaria** con la misma respuesta desencadenada en el mismo sujeto mediante una **inmunización secundaria** o **de refuerzo** con el mismo antígeno. La respuesta de anticuerpos secundaria ocurre después de una fase de retraso más breve, alcanza una concentración notoriamente más alta, y produce anticuerpos de afinidad, o fuerza de unión, más alta, para el antígeno (fig. 1-24). La afinidad aumentada para antígeno se denomina **maduración de afinidad** y es el resultado de eventos que seleccionan receptores de células B y, así, anticuerpos, para afinidad progresivamente más alta para antígeno durante una respuesta inmunitaria. Es importante que los receptores de células T no pasan por maduración de afinidad, y el umbral más bajo para activación de células T de memoria en comparación con células T indiferenciadas depende del cambio de la capacidad de respuesta de estas células, no de un cambio en el receptor. En los capítulos 4, 9 y 10 se describen los mecanismos de estos cambios notorios. Las bases celulares de la memoria inmunitaria son la expansión y la diferenciación clonales de células específicas para el antígeno desencadenante y, por ende, son por completo específicas para antígeno.

Es la memoria inmunitaria la que permite la vacunación exitosa y previene reinfección por agentes patógenos que han sido repelidos eficazmente por medio de una respuesta inmunitaria adaptativa. La memoria inmunitaria es la consecuencia biológica de mayor importancia de la inmunidad adaptativa, aunque su base celular y molecular aún no se entiende por completo (cap. 10).

Resumen

Los sistemas de defensa innatos tempranos, que dependen de receptores invariables que reconocen características comunes de agentes patógenos, tienen importancia crucial, pero pueden ser vencidos por muchos agentes patógenos, y no llevan a memoria inmunitaria. El reconocimiento de un agente patógeno particular y el suministro de protección incrementada contra reinfección son singulares para la inmunidad adaptativa. Una respuesta inmunitaria adaptativa comprende la selección y amplificación de clonas de linfocitos que portan receptores que reconocen el antígeno extraño. Esta selección clonal proporciona el marco teórico para entender todas las características clave de una respuesta inmunitaria adaptativa. Hay dos tipos principales de linfocitos: linfocitos B, que maduran en la médula ósea y son la fuente de anticuerpos circulantes, y linfocitos T, que maduran en el timo y reconocen péptidos de agentes patógenos presentados por moléculas del MHC sobre células infectadas o células presentadoras de antígeno. Cada linfocito porta receptores de superficie con una especificidad de antígeno singular. Estos receptores se generan mediante la recombinación al azar de segmentos de gen que codifican receptores variables y el apareamiento de cadenas de proteína variables distintas: cadenas pesadas y ligeras en inmunoglobulinas, o las dos cadenas de receptores de célula T. Este proceso produce una colección grande de linfocitos, cada uno de los cuales porta un receptor distinto, de modo que el repertorio de receptores total pueda reconocer a casi cualquier antígeno. Si el receptor es específico para un antígeno propio ubicuo, el linfocito se elimina al encontrar el antígeno en etapas tempranas de su desarrollo, mientras que las señales de supervivencia recibidas por medio del receptor de antígeno seleccionan un repertorio de linfocitos en potencia útil, y lo mantienen. La inmunidad adaptativa se inicia cuando una respuesta inmunitaria innata no elimina una infección nueva, y células presentadoras de antígeno activadas que portan antígenos del agente patógeno se liberan hacia los tejidos linfoides de drenaje. Cuando un linfocito recirculante encuentra su antígeno correspondiente en tejidos linfoides periféricos, se induce para proliferar, y su progenie luego se diferencia hacia linfocitos T y B efectores que pueden eliminar el agente infeccioso. Un subgrupo de estos linfocitos en proliferación se diferencia hacia células de memoria, listas para responder con rapidez al mismo agente patógeno si se encuentra de nuevo. Los detalles de estos procesos de reconocimiento, desarrollo y diferenciación constituyen el principal material de las tres partes principales de este libro.

Los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa

En la primera parte de este capítulo se describió cómo los linfocitos indiferenciados se seleccionan mediante antígeno para diferenciarse hacia clonas de linfocitos efectores activados. Ahora se ampliará la exposición sobre los mecanismos por medio de los cuales los linfocitos efectores activados se dirigen a diferentes agentes patógenos para destrucción en una respuesta inmunitaria adaptativa exitosa. Los distintos estilos de vida de diferentes agentes patógenos requieren diferentes respuestas tanto para su reconocimiento como para su destrucción (fig. 1-25). Los receptores de células B reconocen antígenos provenientes del ambien-

Fig. 1-25. Los principales tipos de agentes patógenos que enfrenta el sistema inmunitario, y algunas de las enfermedades que causan.

El sistema inmunitario protege contra cuatro clases de agentes patógenos		
Tipo de agente patógeno	**Ejemplos**	**Enfermedades**
Bacterias extracelulares, parásitos y hongos extracelulares	*Streptococcus pneumoniae* *Clostridium tetani* *Trypanosoma brucei* *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*)	Neumonía Tétanos Enfermedad del sueño Neumonía por *Pneumocystis*
Bacterias y parásitos intracelulares	*Mycobacterium leprae* *Leishmania donovani* *Plasmodium falciparum*	Lepra Leishmaniasis Paludismo
Virus (intracelulares)	Variola Gripe Varicela	Viruela Gripe Varicela
Gusanos parásitos (extracelulares)	*Ascaris* *Schistosoma*	Ascariasis Esquistosomiasis

te extracelular, y se diferencian hacia células plasmáticas efectoras que secretan anticuerpos de regreso hacia ese ambiente. Los receptores de células T están especializados para detectar antígenos que se han generado dentro de las células del cuerpo y esto se refleja en las acciones efectoras de las células T. Algunas células T efectoras matan directamente células infectadas por agentes patógenos intracelulares, como virus, mientras que otras participan en respuestas contra agentes patógenos extracelulares al interactuar con células B para ayudarlas a sintetizar anticuerpos.

Casi todos los otros mecanismos efectores que eliminan agentes patógenos a los cuales se dirige una respuesta inmunitaria adaptativa son en esencia idénticos a los de la inmunidad innata, y comprenden células como macrófagos y neutrófilos, y proteínas como el complemento. De hecho, parece probable que la respuesta inmunitaria adaptativa de vertebrados evolucionó mediante la adición tardía de reconocimiento específico por medio de receptores distribuidos de manera clonal a mecanismos de defensa innatos que ya existían en invertebrados. Esto se comenta en el capítulo 16. Se empieza por esbozar las acciones efectoras de anticuerpos, que dependen casi por completo de reclutar células y moléculas del sistema inmunitario innato.

1-18 Los anticuerpos afrontan formas extracelulares de agentes patógenos y sus productos tóxicos

Los anticuerpos se encuentran en el componente líquido de la sangre, o plasma, y en líquidos extracelulares. Dado que los líquidos corporales alguna vez se conocieron como humores, la inmunidad mediada por anticuerpos se conoce como **inmunidad humoral**.

Los anticuerpos son moléculas en forma de Y cuyos extremos forman dos sitios de unión a antígeno idénticos (fig. 1-13). Estos son muy variables de una molécula a otra, y proporcionan la diversidad requerida para el reconocimiento de antígeno específico. El tallo de la Y es mucho menos variable. Sólo hay cinco formas principales de esta región constante de un anticuerpo, y éstas se conocen como las **clases** o los **isotipos** de anticuerpos. La región constante determina las propiedades funcionales de un anticuerpo (cómo se engranará con los mecanismos efectores que eliminan el antígeno una vez que se reconoce) y cada clase lleva a cabo su función particular al engranar un grupo separado de mecanismos efectores. En los capítulos 4 y 9 se describen las clases de anticuerpos y sus acciones.

El primer modo, y el más directo, en que los anticuerpos pueden proteger contra agentes patógenos o sus productos es al unirse a ellos y, así, bloquear su acceso

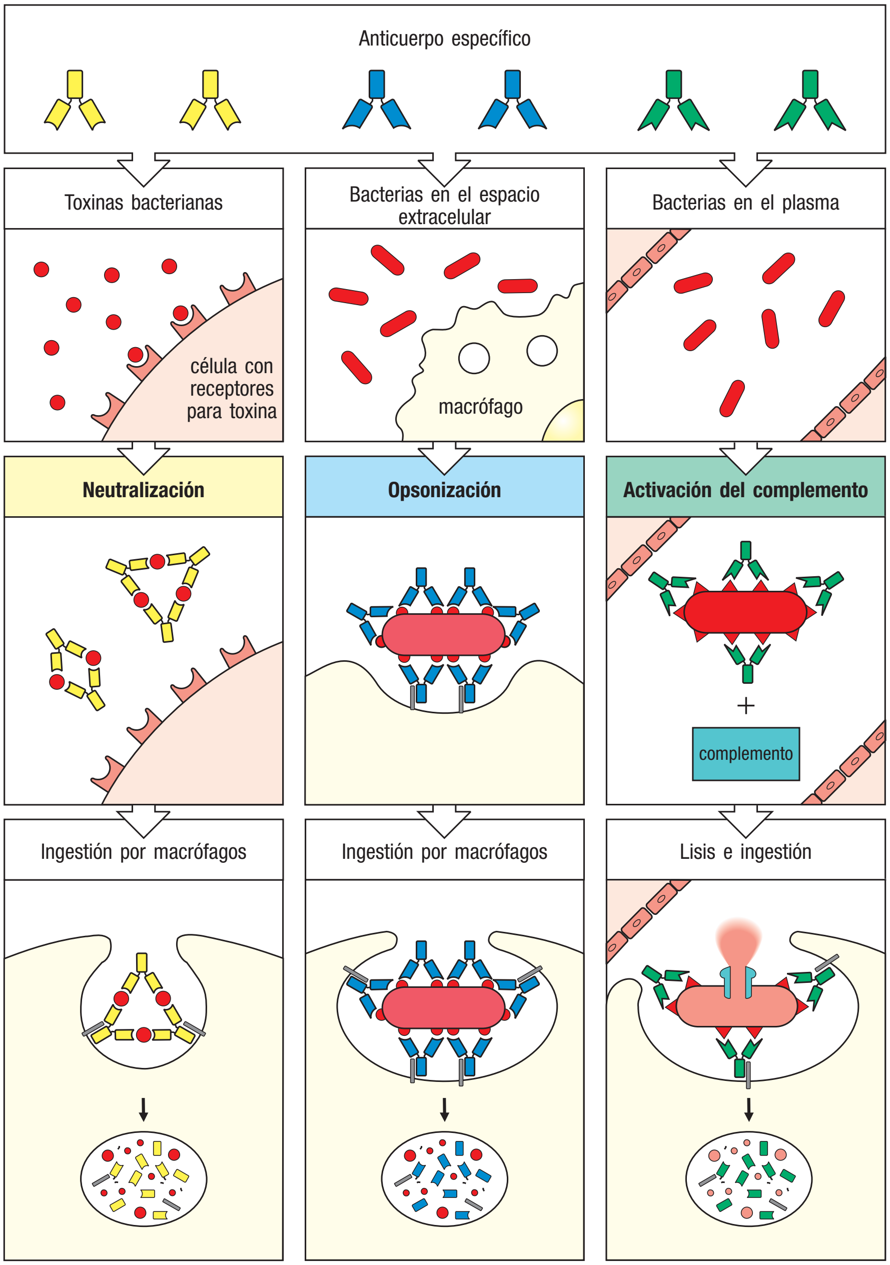


Fig. 1-26. Los anticuerpos pueden participar de tres modos en la defensa del hospedador. Los paneles izquierdos muestran anticuerpos que se unen a una toxina bacteriana y la neutralizan, lo que impide que interactúe con las células del hospedador y cause enfermedad. La toxina no unida puede reaccionar con receptores en la célula hospedadora, no así el complejo de toxina:anticuerpo. Los anticuerpos también neutralizan partículas de virus y células bacterianas completas al unirse a ellas y desactivarlas. El complejo de antígeno:anticuerpo finalmente es recolectado y degradado por macrófagos. Los anticuerpos que cubren un antígeno lo hacen reconocible como extraño por fagocitos (macrófagos y neutrófilos), que luego lo ingieren y lo destruyen; esto se llama opsonización. Los paneles de enmedio muestran opsonización y fagocitosis de una célula bacteriana. Los paneles de la derecha muestran activación del sistema de complemento por anticuerpos que cubren una célula bacteriana. Los anticuerpos unidos forman un receptor para la primera proteína del sistema de complemento, que finalmente forman un complejo proteínico sobre la superficie de la bacteria que, en algunos casos, puede matarla de manera directa. De modo más general, la cubierta con complemento favorece la captación y destrucción de la bacteria por fagocitos. De esta manera, los anticuerpos se dirigen hacia agentes patógenos y sus productos tóxicos para eliminación por fagocitos.

a células que podrían infectar o destruir (fig. 1-26, paneles izquierdos). Esto se conoce como **neutralización** y tiene importancia para la protección contra virus (se evita que entren a células y se repliquen) y contra toxinas bacterianas.

Como quiera que sea, en el caso de las bacterias, la unión de anticuerpos no basta para suspender su replicación. En estas circunstancias, la función de los anticuerpos es permitir que una célula fagocítica, como un macrófago o un neutrófilo, ingiera la bacteria y la destruya. Muchas bacterias evaden el sistema inmunitario innato porque tienen una cubierta externa no reconocida por los receptores de reconocimiento de patrones de fagocitos. Sin embargo, los antígenos en la cubierta pueden reconocerse mediante anticuerpos, y los fagocitos tienen receptores que se unen a los tallos de los anticuerpos que cubren a la bacteria, lo que conduce a fagocitosis (fig. 1-26, paneles de enmedio). El cubrimiento de agentes patógenos y partículas extrañas de esta manera se conoce como **opsonización**.

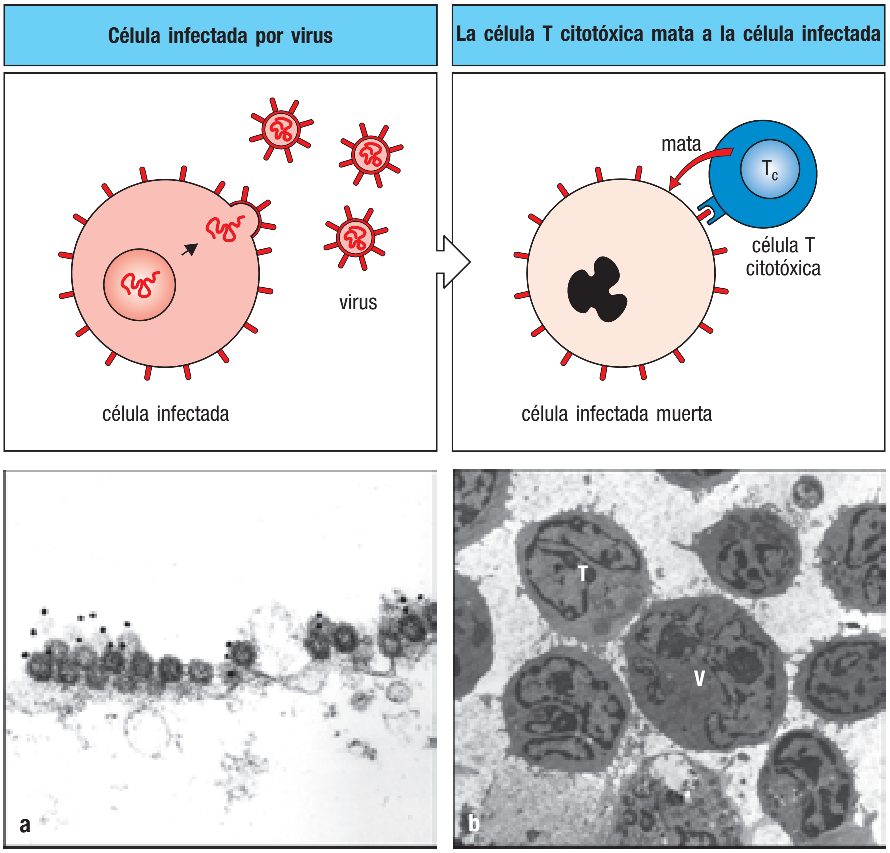
La tercera función de los anticuerpos es la **activación del complemento**. El complemento, que se comenta en detalle en el capítulo 2, se activa primero en la inmunidad innata por las superficies microbianas, sin la ayuda de anticuerpos. Empero, las regiones constantes de anticuerpos unidas a superficies bacterianas forman receptores para la primera proteína del sistema del complemento, de modo que una vez que se producen anticuerpos, la activación del complemento aumenta. Los componentes del complemento unidos a la superficie bacteriana pueden destruir de manera directa ciertas bacterias, y esto tiene importancia en algunas infecciones bacterianas (fig. 1-26, paneles derechos). Con todo, la principal función del complemento, como la de los anticuerpos, es cubrir la superficie del agente patógeno y permitir que los fagocitos envuelvan y destruyan bacterias que de otro modo no reconocerían. El complemento también incrementa las acciones bactericidas de los fagocitos; de hecho, se llama así porque "complementa" las actividades de anticuerpos.

Anticuerpos de diferentes clases se encuentran en diferentes compartimientos del cuerpo, y difieren en los mecanismos efectores que reclutan, pero todos los agentes patógenos y las moléculas libres unidas por medio de anticuerpos finalmente se suministran a fagocitos para ingestión, degradación y eliminación desde el cuerpo (fig. 1-26, paneles inferiores). El sistema de complemento y los fagocitos que los anticuerpos reclutan no son en sí específicos para antígeno; dependen de moléculas de anticuerpos para marcar las partículas como extrañas. La producción de anticuerpos es la única función efectora de las células B. En contraste, las células T tienen diversas acciones efectoras.

1-19 Las células T se necesitan para controlar agentes patógenos intracelulares y para activar respuestas de células B a casi todos los antígenos

Los agentes patógenos son accesibles a anticuerpos sólo en la sangre y los espacios extracelulares. No obstante, algunas bacterias y algunos parásitos, y todos los virus, se replican dentro de las células, donde los anticuerpos no pueden detectarlos. La

Fig. 1-27. Mecanismos de defensa del hospedador contra infección intracelular por virus. Las células infectadas por virus son reconocidas por células T especializadas llamadas células T citotóxicas, que pueden matar de modo directo a las células infectadas. El mecanismo de muerte comprende la activación de enzimas conocidas como caspasas, que contienen cisteína en su sitio activo y producen corte después de ácido aspártico. Éstas a su vez activan una nucleasa citosólica en la célula infectada, que desdobla DNA del hospedador y vírico. El panel **a** es una microfotografía electrónica de transmisión que muestra la membrana plasmática de una célula CHO en cultivo (línea de células ováricas de criceto chino) infectada por virus de la gripe. Pueden observarse brotes de muchas partículas de virus desde la superficie de la célula. Algunas de éstas se han marcado con un anticuerpo monoclonal que es específico para una proteína vírica y está acoplado a partículas de oro, que aparecen como los puntos de color negro en la microfotografía. El panel **b** es una micrografía electrónica de transmisión de una célula infectada por virus (V) rodeada por linfocitos T citotóxicos. Nótese la estrecha aposición de las membranas de la célula infectada por virus y la célula T (T) en el ángulo superior izquierdo de la microfotografía, y la agrupación de los organelos citoplásmicos en la célula T entre su núcleo y el punto de contacto con la célula infectada. Panel **a**, cortesía de M. Bui y A. Helenius; panel **b**, cortesía de N. Rooney.



destrucción de estos invasores es la función de los linfocitos T, que se encargan de las **respuestas inmunitarias mediadas por células** de la inmunidad adaptativa.

La acción de células T citotóxicas es la más directa. Estas células T efectoras actúan contra células infectadas por virus. Los antígenos derivados del virus que se multiplican dentro de la célula infectada se despliegan sobre la superficie de la célula, donde son reconocidos por los receptores de antígeno de células T citotóxicas. Estas células T después pueden controlar la infección al matar las células infectadas antes de que se complete la replicación vírica y se liberen virus nuevos (fig. 1-27).

Desde el final de su desarrollo en el timo, los linfocitos T están compuestos de dos clases principales, una de las cuales porta la proteína de superficie celular llamada **CD8** y la otra porta una proteína llamada **CD4**. Éstos no son simplemente marcadores al azar, sino que tienen importancia para la función de una célula T, puesto que ayudan a determinar las interacciones de las células T con otras células. Las células T citotóxicas portan CD8, mientras que la clase de células T comprendidas en activar las células que reconocen, más que en matarlas, portan CD4.

Las células T CD8 están destinadas a convertirse en células T citotóxicas para el momento en que abandonan el timo como linfocitos indiferenciados. En contraste, las células T CD4 indiferenciadas pueden diferenciarse hacia diferentes tipos de células T efectoras luego de su activación inicial por antígeno. Los dos tipos principales de células T efectoras CD4 se llaman células $\mathbf{T_H1}$ y $\mathbf{T_H2}$, aunque se han descrito más (cap. 8). Estos dos tipos participan en el combate de infecciones bacterianas, pero de maneras muy diferentes. Las células T_H1 tienen una función doble. La primera es controlar ciertas infecciones bacterianas intracelulares. Algunas bacterias sólo crecen en las vesículas intracelulares delimitadas por membrana de macrófagos; los ejemplos importantes son *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae*, los microorganismos patógenos que causan tuberculosis y lepra, respectivamente. Las bacterias fagocitadas por macrófagos por lo general se destruyen en los lisosomas, que contienen diversas enzimas y sustancias antimicrobianas. Las micobacterias y algunas otras bacterias sobreviven dentro de las células porque evitan que las vesículas que ocupan se fusionen con lisosomas (fig. 1-28). Estas infecciones pueden controlarse mediante células T_H1 que reconocen antígenos bacterianos desplegados sobre la superficie de macrófagos. Las células T_H1 activan a los macrófagos infectados, e inducen la fusión de sus lisoso-

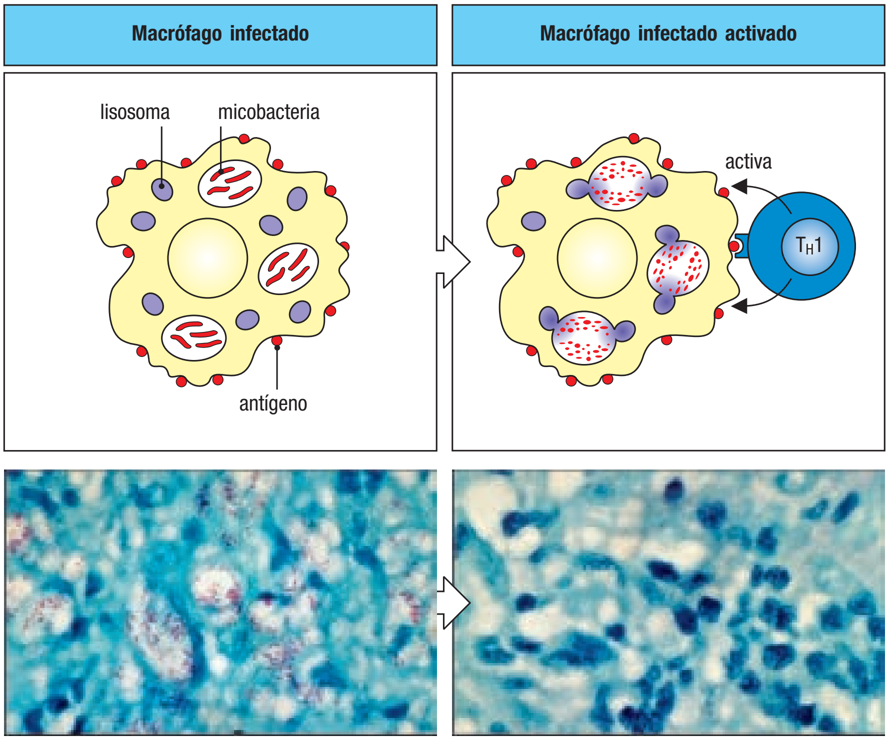


Fig. 1-28. Mecanismo de defensa del hospedador contra infección intracelular por micobacterias. Las micobacterias son fagocitadas por macrófagos pero resisten a la destrucción al evitar que las vesículas intracelulares en las cuales residen se fusionen con lisosomas que contienen agentes bactericidas. De esta manera, las bacterias están protegidas contra la muerte. En macrófagos en reposo, las micobacterias persisten y se replican en estas vesículas. Empero, cuando el fagocito es reconocido y activado por una célula T_H1, las vesículas fagocíticas se fusionan con lisosomas, y es posible matar a las bacterias. La activación de macrófagos está controlada por las células T_H1, tanto para evitar daño de tejido como para ahorrar energía. Las microfotografías ópticas (fila inferior) muestran macrófagos en reposo (izquierda) y activados (derecha) infectados por micobacterias. Las células se han coloreado con una tinción de color rojo acidorresistente para revelar micobacterias. Estas son prominentes como bastones que se tiñen de rojo en los macrófagos en reposo, pero se han eliminado de los macrófagos activados. Fotografías cortesía de G. Kaplan.

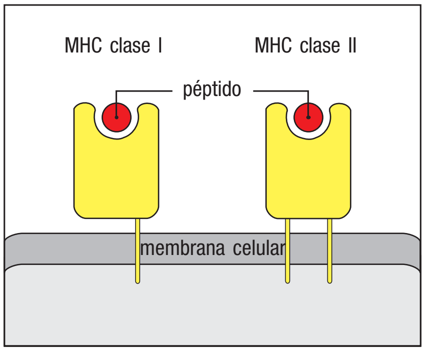


Fig. 1-29. Moléculas del MHC sobre la superficie celular muestran fragmentos péptidos de antígenos. Las moléculas del MHC son proteínas cuyos dominios extracelulares externos forman una hendidura en la cual está unido un fragmento péptido. Estos fragmentos se derivan de las proteínas degradadas dentro de las células, incluso antígenos proteínicos tanto propios como extraños. La molécula del MHC recién sintetizada se une a los péptidos antes de llegar a la superficie celular. Hay dos clases de moléculas del MHC: MHC clase I y MHC clase II, con estructuras y funciones relacionadas pero distintas. Aunque en aras de la sencillez no se muestran aquí, las moléculas tanto de MHC clase I como de MHC clase II son trímeros de dos cadenas de proteína y el péptido propio o no propio unido.

mas con las vesículas que contienen las bacterias, y estimulan los mecanismos antibacterianos de los macrófagos (fig. 1-28). La segunda función de las células T_H1 es como células T auxiliares para estimular la producción de anticuerpos al producir señales coestimuladoras e interactuar con linfocitos B. En el capítulo 9, donde se comenta en detalle la respuesta inmunitaria humoral, se verá que sólo algunos antígenos con propiedades especiales pueden activar por sí mismos linfocitos B indiferenciados; por lo general se requiere una señal coestimulante, acompañante, que proviene de células T (fig. 1-21).

Mientras que las células T_H1 tienen una función doble, las células T_H2 auxiliares se dedican por completo a la activación de células B indiferenciadas para que produzcan anticuerpos. Los investigadores a veces usan el término "célula T auxiliar" para describir todas las células T CD4. Aun así, originalmente se acuñó para describir células T que "auxilian" a las células B a producir anticuerpos, antes de que se reconociera la existencia de dos subtipos de células T CD4. Cuando se descubrió la función activadora de macrófagos de las células T CD4, la designación "auxiliar" se extendió para cubrir también éstas (de ahí la H de la palabra del inglés *helper* [auxiliar] en T_H1). Los autores consideran que este uso extendido es desorientador, y en este libro sólo usarán el término "célula T auxiliar" en conexión con la activación de células B para la producción de anticuerpos, sea por células T_H1 o T_H2.

Los linfocitos T indiferenciados reconocen sus antígenos correspondientes sobres células presentadoras de antígeno especializadas, que también pueden activarlos. De modo similar, las células T efectoras reconocen antígenos unidos a moléculas del MHC, pero en este caso la célula T ya está activada y, así, no necesita señales coestimuladoras.

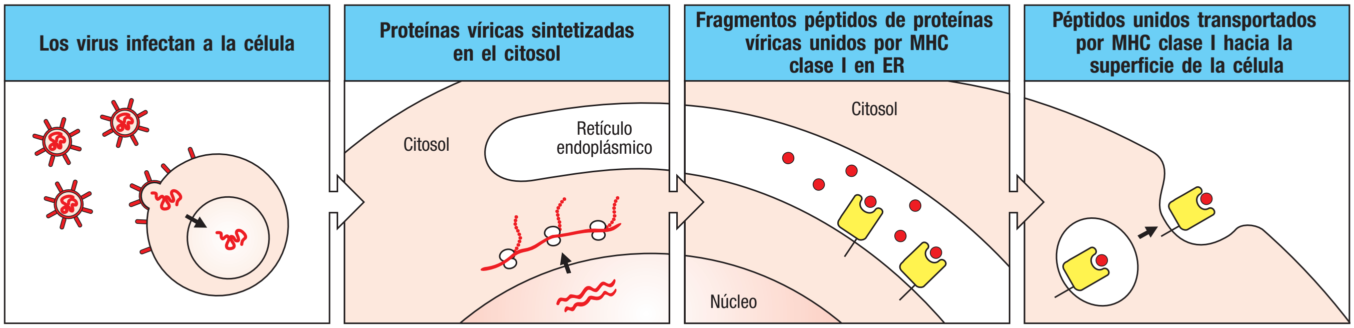
1-20 Las células T CD4 y CD8 reconocen péptidos unidos a dos clases de moléculas del MHC

Los diferentes tipos de células T efectoras deben dirigirse para actuar contra las células diana apropiadas. Es obvio que el reconocimiento de antígeno es crucial, pero el reconocimiento correcto de la diana también se asegura por medio de interacciones adicionales entre las moléculas CD8 y CD4 sobre las células T y las moléculas del MHC en la célula diana.

Como se mencionó en la sección 1-13, las células T detectan péptidos derivados de antígenos extraños después de que los antígenos se degradan dentro de las células, sus fragmentos péptidos son captados por moléculas del MHC, y este complejo se despliega en la superficie celular (fig. 1-16). Hay dos tipos principales de moléculas del MHC, llamados **MHC clase I** y **MHC clase II**. Tienen estructura un poco diferente, pero ambos muestran una hendidura alargada en la superficie extracelular de la molécula, en la cual un péptido único queda atrapado durante la síntesis y el montaje de la molécula del MHC dentro de la célula. La molécula del MHC que porta este cargamento de péptido se transporta hacia la superficie celular, donde despliega el péptido a células T (fig. 1-29).

Las diferencias más importantes entre las dos clases de molécula del MHC no yacen en su estructura sino en la fuente de los péptidos que atrapan y transportan hacia la superficie celular. Las **moléculas del MHC clase I** recolectan péptidos derivados de proteínas sintetizadas en el citosol y, así, tienen la capacidad de desplegar

Fig. 1-30. Las moléculas del MHC clase I presentan antígeno derivado de proteínas en el citosol. En células infectadas por virus, las proteínas víricas se sintetizan en el citosol. Los fragmentos péptidos de proteínas víricas son transportados hacia el retículo endoplásmico (ER), donde moléculas del MHC clase I se unen a ellos, y luego los llevan a la superficie celular.


Los virus infectan a la célula
Proteínas víricas sintetizadas en el citosol
Citosol
Retículo endoplásmico
Fragmentos péptidos de proteínas víricas unidos por MHC clase I en ER
Citosol
Núcleo
Péptidos unidos transportados por MHC clase I hacia la superficie de la célula

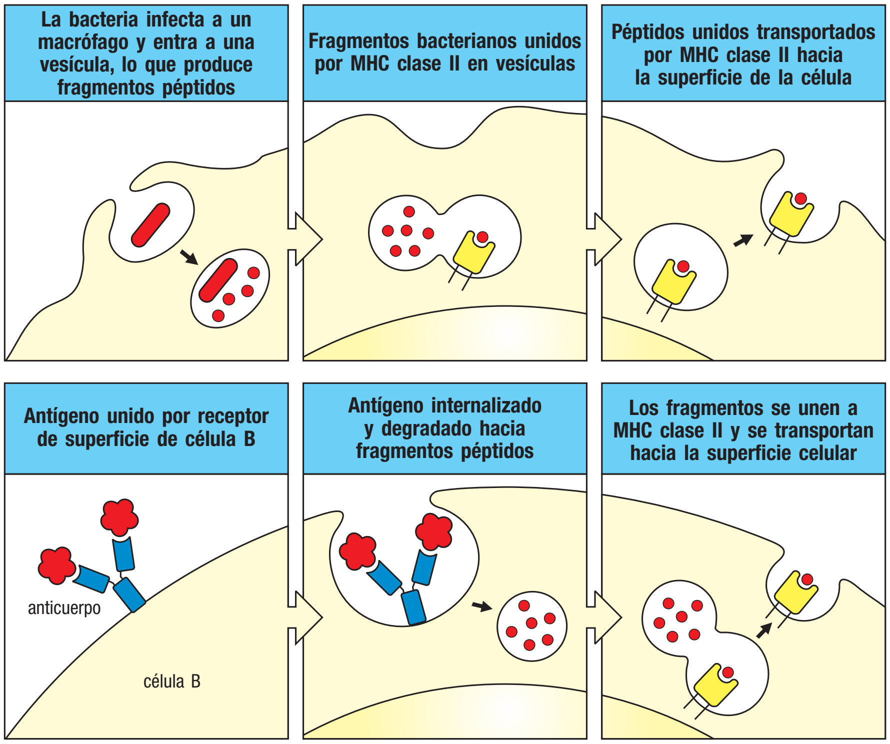

La bacteria infecta a un macrófago y entra a una vesícula, lo que produce fragmentos péptidos
Fragmentos bacterianos unidos por MHC clase II en vesículas
Péptidos unidos transportados por MHC clase II hacia la superficie de la célula
Antígeno unido por receptor de superficie de célula B
Antígeno internalizado y degradado hacia fragmentos péptidos
Los fragmentos se unen a MHC clase II y se transportan hacia la superficie celular
anticuerpo
célula B

Fig. 1-31. Las moléculas del MHC clase II presentan antígeno que se origina en vesículas intracelulares. Algunas bacterias infectan células y crecen en vesículas intracelulares. Moléculas del MHC clase II se unen a péptidos derivados de esas bacterias y los transportan hacia la superficie celular (fila superior). Las moléculas del MHC clase II también se unen a, y transportan, péptidos derivados de antígeno que ha sido unido e internalizado por captación mediada por receptor de antígeno de célula B hacia vesículas intracelulares (fila inferior).

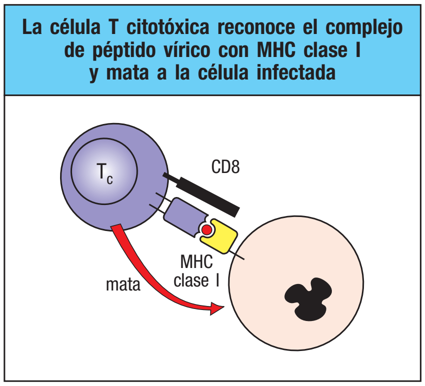

La célula T citotóxica reconoce el complejo de péptido vírico con MHC clase I y mata a la célula infectada
T
c
CD8
MHC clase I
mata

Fig. 1-32. Las células T CD8 citotóxicas reconocen antígeno presentado por moléculas del MHC clase I y matan a la célula. El complejo de péptido:MHC clase I sobre células infectadas por virus es detectado por células T citotóxicas específicas para antígeno. Las células T citotóxicas están programadas de antemano para matar las células que reconocen.

fragmentos de proteínas víricas sobre la superficie celular (fig. 1-30). Las **moléculas del MHC clase II** se unen a péptidos derivados de proteínas en vesículas intracelulares y, así, despliegan péptidos derivados de agentes patógenos que viven en vesículas de macrófagos o que son internalizados por células fagocíticas y células B (fig. 1-31). En el capítulo 5 se describe exactamente cómo los péptidos de estas diferentes fuentes se ponen a disposición de los dos tipos de molécula del MHC.

Una vez que llegan a la superficie celular con su cargamento de péptido, las dos clases de moléculas del MHC son reconocidas por clases funcionales diferentes de células T. Esto ocurre porque la molécula CD8 se une de preferencia a moléculas del MHC clase I, mientras que CD4 se une de preferencia a moléculas del MHC clase II. De esta manera, las moléculas del MHC clase I que portan péptidos víricos son reconocidas por células T citotóxicas que portan CD8, que luego matan a la célula infectada (fig. 1-32); las moléculas clase II del MHC que portan péptidos derivados de agentes patógenos captados hacia vesículas son reconocidas por células T que portan CD4 (fig. 1-33). De este modo, CD4 y CD8 se conocen como **correceptores**, dado que están inextricablemente comprendidos en la emisión de señales hacia la célula T de que el receptor se ha unido al antígeno correcto. Se aseguran más interacciones útiles por el hecho de que todas las células expresan moléculas del MHC clase I y, así, cualquier célula infectada por virus

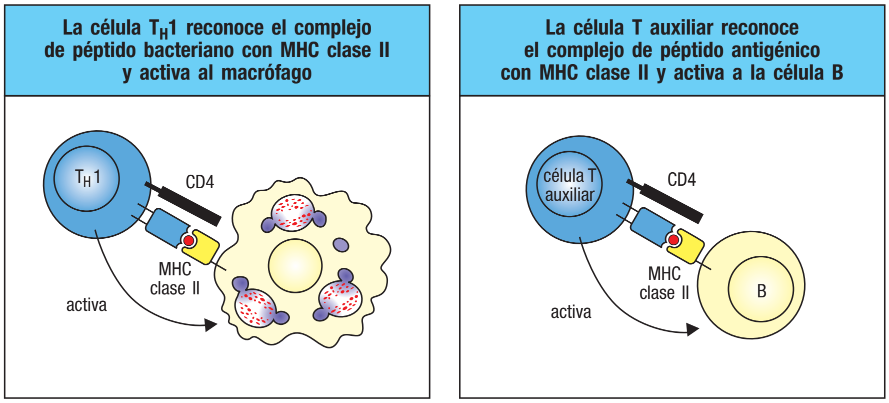

La célula T$_H$1 reconoce el complejo de péptido bacteriano con MHC clase II y activa al macrófago
T$_H$1
CD4
MHC clase II
activa
La célula T auxiliar reconoce el complejo de péptido antigénico con MHC clase II y activa a la célula B
célula T auxiliar
CD4
MHC clase II
B
activa

Fig. 1-33. Las células T CD4 reconocen antígeno presentado por moléculas del MHC clase II. En el momento del reconocimiento de su antígeno específico sobre macrófagos infectados, las células T_H1 activan al macrófago, lo que lleva a la destrucción de las bacterias intracelulares (panel izquierdo). Cuando las células T auxiliares T_H2 o T_H1 reconocen antígenos sobre células B, las activan para que proliferen y se diferencien hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos (panel derecho).

puede ser reconocida y eliminada por una célula T citotóxica CD8, mientras que las únicas células que en circunstancias normales expresan moléculas del MHC clase II son las células dendríticas, los macrófagos y las células B, las células que deben activar células T CD4, o ser activadas por estas últimas.

Puesto que el receptor de células T es específico para una combinación de péptido y molécula del MHC, cualquier receptor de célula T dado reconocerá una molécula del MHC clase I o una del MHC clase II. Para que sean útiles, los linfocitos T que portan receptores de antígeno que reconocen MHC clase I también deben expresar correceptores de CD8, mientras que los linfocitos T que portan receptores específicos para MHC clase II deben expresar CD4. La coincidencia de un receptor de célula T con un correceptor del tipo apropiado ocurre durante el desarrollo de linfocitos, y las células T indiferenciadas surgen a partir de los órganos linfocíticos centrales que portan la combinación correcta de receptores y correceptores. La maduración de células T hacia células T CD8 o CD4 refleja una prueba de especificidad de receptor de célula T que ocurre durante el desarrollo. La manera exacta en que este proceso selectivo funciona, y cómo maximiza la utilidad del repertorio de células T es una pregunta fundamental en inmunología, y es un importante tema del capítulo 7.

Al reconocer sus dianas, los diversos tipos de células T efectoras son estimulados para que liberen grupos diferentes de moléculas efectoras. Éstas pueden afectar de modo directo a sus células blanco o ayudar a reclutar otras células efectoras de las maneras que se comentan en el capítulo 8. Estas moléculas efectoras incluyen muchas citocinas, que tienen una participación crucial en la expansión clonal de linfocitos, así como en las respuestas inmunitarias innatas y en las acciones efectoras de casi todas las células del sistema inmunitario. De este modo, el entendimiento de las acciones de las citocinas es fundamental para comprender las diversas conductas del sistema inmunitario. Las acciones de todas las citocinas conocidas se resumen en el apéndice III, algunas se introducen en el capítulo 2, y las citocinas derivadas de células T se comentan en el capítulo 8.

1-21 Los defectos del sistema inmunitario originan aumento de la susceptibilidad a infección

Se tiende a dar por sentada la capacidad del sistema inmunitario para liberar al organismo de infección y prevenir su recurrencia. De cualquier manera, en algunas personas partes del sistema inmunitario fallan. En las más graves de estas **enfermedades de inmunodeficiencia**, la inmunidad adaptativa falta por completo, y la muerte ocurre durante la lactancia por infección abrumadora a menos que se pongan en práctica medidas heroicas. Otras fallas menos desastrosas llevan a infecciones recurrentes por tipos particulares de agentes patógenos, dependiendo de la deficiencia particular. Se ha aprendido mucho acerca de las funciones de los distintos componentes del sistema inmunitario del ser humano por medio del estudio de estas inmunodeficiencias, muchas de las cuales se producen por defectos genéticos hereditarios.

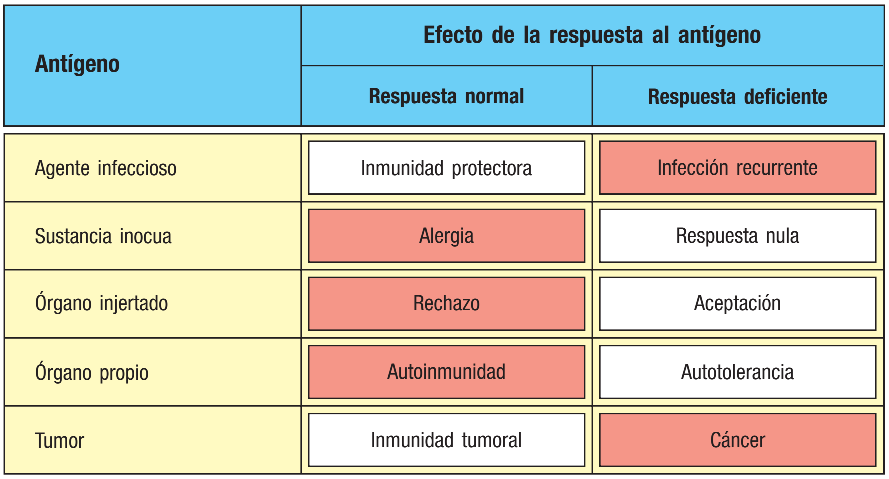
Hace más de 25 años, apareció una forma devastadora de inmunodeficiencia, el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida**, o **sida**, que se produce por agentes infecciosos, los virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 y VIH-2. Esta enfermedad destruye células T, células dendríticas y macrófagos que portan CD4, lo que da pie a infecciones causadas por bacterias intracelulares y otros agentes patógenos que en circunstancias normales son controlados por esas células. Estas infecciones son la principal causa de muerte por esta enfermedad de inmunodeficiencia cada vez más prevaleciente, que se comenta en detalle en el capítulo 12, junto con las inmunodeficiencias hereditarias.

1-22 Entender las respuestas inmunitarias adaptativas es importante para el control de alergias, enfermedad autoinmunitaria y rechazo de injerto de órgano

La principal función del sistema inmunitario es proteger al hospedador humano contra agentes infecciosos. Como quiera que sea, muchas enfermedades importantes desde el punto de vista médico se relacionan con una respuesta inmunitaria normal dirigida contra un antígeno inapropiado, a menudo en ausencia de enfermedad infecciosa. Las respuestas inmunitarias dirigidas a antígenos no infecciosos ocurren en la **alergia**, en la cual el antígeno es una sustancia extraña inocua, en la **enfermedad autoinmunitaria**, en la cual la respuesta es a un antígeno propio, y en el **rechazo de injerto**, en el cual el antígeno es transportado por una célula extraña trasplantada. Los principales antígenos que desencadenan rechazo de injerto son, de hecho, las moléculas del MHC, dado que cada una de ellas está presente en muchas versiones diferentes en la población humana (es decir, son muy **polimórficas**) y la mayoría de las personas no emparentadas difiere en el juego de moléculas de MHC que expresa. El MHC originalmente se reconoció en ratones como un locus de gen, el **locus H2**, que controló la aceptación o el rechazo de tejidos trasplantados, mientras que las moléculas del MHC en seres humanos se descubrieron por vez primera después de intentos por usar injertos cutáneos provenientes de donadores para tratar a pilotos y víctimas de bombas gravemente quemados durante la Segunda Guerra Mundial. Los pacientes rechazaron los injertos, que fueron reconocidos como “extraños” por su sistema inmunitario. Lo que se denomina una respuesta inmunitaria exitosa o una falla, y si la respuesta se considera perjudicial o beneficiosa para el hospedador, no depende de la respuesta en sí, sino más bien de la naturaleza del antígeno y de las circunstancias en las cuales ocurre la respuesta (fig. 1-34).

Las enfermedades alérgicas, que incluyen asma, son una causa cada vez más frecuente de minusvalidez en el mundo desarrollado. La autoinmunidad ahora también se reconoce como la causa de muchas enfermedades importantes. Una respuesta autoinmunitaria dirigida contra las células β pancreáticas es la principal causa de diabetes en jóvenes. En alergias y enfermedades autoinmunitarias, los potentes mecanismos protectores de la respuesta inmunitaria adaptativa causan serio daño al paciente.

Las respuestas inmunitarias a antígenos inocuos, a tejidos del cuerpo, o a injertos de órgano son, al igual que todas las otras respuestas inmunitarias, muy específicas. En la actualidad, el modo habitual de tratar estas respuestas es con inmunosupresores, que inhiben todas las respuestas inmunitarias, deseables e indeseables. Si fuera posible suprimir sólo las clonas de linfocitos de las cuales depende la respuesta no deseada, la enfermedad se podría curar, o el órgano injertado podría protegerse, sin impedir respuestas inmunitarias protectoras. Hay esperanza de que este sueño de inmunorregulación específica para antígeno para controlar respuestas inmunitarias no deseadas pudiera convertirse en una realidad, puesto que es posible inducir experimentalmente supresión de respuestas inmunitarias específicas para antígeno, aunque no se entiende por completo la base molecular de esta supresión. En los capítulos 13 a 15 se comenta el estado actual del entendimiento de las alergias, la enfermedad autoinmunitaria, el rechazo de injerto y fármacos inmunosupresores, y en el capítulo 14 se aborda la manera en que los mecanismos de la regulación inmunitaria están empezando a surgir a partir de un mejor entendimiento de los subgrupos funcionales de linfocitos y las citocinas que los controlan.



Antígeno	Efecto de la respuesta al antígeno	
	Respuesta normal	Respuesta deficiente
Agente infeccioso	Inmunidad protectora	Infección recurrente
Sustancia inocua	Alergia	Respuesta nula
Órgano injertado	Rechazo	Aceptación
Órgano propio	Autoinmunidad	Autotolerancia
Tumor	Inmunidad tumoral	Cáncer

Fig. 1-34. Las respuestas inmunitarias pueden ser beneficiosas o perjudiciales, dependiendo de la naturaleza del antígeno. Las respuestas beneficiosas se muestran en recuadros de color blanco, y las perjudiciales en recuadros sombreados de rojo. Cuando la respuesta es beneficiosa, su falta es perjudicial.

1-23 La vacunación es el medio más eficaz de controlar enfermedades infecciosas

Aun cuando la supresión específica de respuestas inmunitarias debe esperar avances en la investigación básica sobre la regulación inmunitaria y su aplicación, la estimulación deliberada de una respuesta inmunitaria por medio de inmunización, o vacunación, ha logrado muchos éxitos durante los dos siglos transcurridos desde el experimento pionero de Jenner.

Los programas de inmunización masiva han llevado a la erradicación casi completa de varias enfermedades que solían relacionarse con morbilidad (enfermedad) y mortalidad importantes (fig. 1-35). La inmunización se considera tan segura y tan importante que en casi todos los estados de Estados Unidos se exige inmunizar a los niños contra hasta siete enfermedades frecuentes de la niñez. Independientemente de lo impresionante de estos logros, todavía hay muchas enfermedades para las cuales se carece de vacunas eficaces. Además, aun cuando en países desarrollados pueden usarse con eficacia vacunas para enfermedades como sarampión o poliomielitis, problemas técnicos y económicos pueden evitar su uso difundido en países en desarrollo, donde la mortalidad por estas enfermedades todavía es alta. Los instrumentos de la inmunología moderna y la biología molecular se están aplicando para crear nuevas vacunas y mejorar las antiguas, y estos avances se comentan en el capítulo 15. La perspectiva de controlar estas enfermedades importantes despierta mucho interés.

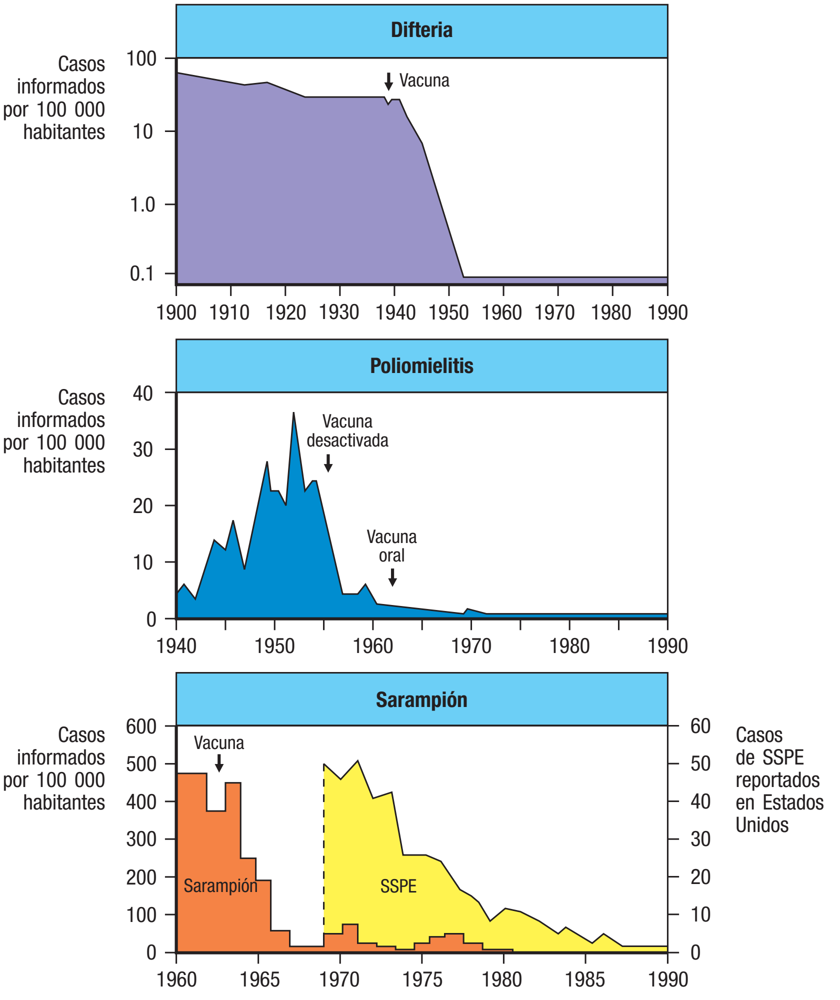


Fig. 1-35. Campañas de vacunación exitosas. La difteria, la poliomielitis y el sarampión, y las consecuencias que generan, casi se han eliminado en Estados Unidos, como se muestra en estos tres gráficos. La panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) es una enfermedad cerebral que es una consecuencia tardía del sarampión en algunos pacientes. Cuando se previno el sarampión, la SSPE desapareció 15 a 20 años más tarde. Con todo, dado que estas enfermedades no se han erradicado en todo el mundo, es necesario mantener la inmunización en un porcentaje muy alto de la población a fin de evitar que reaparezcan.

La seguridad de buena salud es un paso crítico hacia el control y el desarrollo económico de la población. A un costo muy bajo por persona, pueden salvarse muchas dificultades y aliviar mucho sufrimiento.

Muchos agentes patógenos serios han resistido a los esfuerzos por crear vacunas contra ellos, a menudo porque pueden evadir o subvertir los mecanismos protectores de una respuesta inmunitaria adaptativa. En el capítulo 12 se examinan algunas de las estrategias evasivas usadas por agentes patógenos exitosos. La conquista de muchas de las principales enfermedades del mundo, incluso del paludismo y las enfermedades diarreicas (los principales asesinos de niños), así como la amenaza más reciente por el sida, dependen de un mejor entendimiento de los agentes patógenos que las causan y de sus interacciones con las células del sistema inmunitario.

Resumen

Los linfocitos tienen dos sistemas de reconocimiento especializados para la detección de agentes patógenos extracelulares e intracelulares. Las células B tienen moléculas de inmunoglobulina de superficie celular como receptores para antígeno, y cuando se activan secretan la inmunoglobulina como anticuerpo soluble que proporciona una defensa contra agentes patógenos en los espacios extracelulares del cuerpo. Las células T tienen receptores que reconocen fragmentos peptídicos de agentes patógenos intracelulares, transportados hacia la superficie celular por las glucoproteínas del MHC. Dos clases de moléculas del MHC transportan péptidos desde diferentes compartimientos intracelulares hacia la superficie celular para presentarlos a distintos tipos de células T efectoras: las células T CD8 citotóxicas que matan a células diana infectadas, y células T CD4 que activan principalmente macrófagos y células B. De este modo, las células T tienen importancia crucial en las respuestas tanto humoral como mediada por células de la inmunidad adaptativa. La respuesta inmunitaria adaptativa parece haber establecido reconocimiento de antígeno específico por medio de receptores muy diversificados en sistemas de defensa innatos, que tienen una participación fundamental en las acciones efectoras de los linfocitos tanto B como T. La función vital de la inmunidad adaptativa en el combate de la infección se ilustra por medio de las enfermedades de inmunodeficiencia y los problemas causados por agentes patógenos que tuvieron éxito en la evasión o subversión de la respuesta inmunitaria adaptativa. La supresión específica para antígeno de respuestas inmunitarias adaptativas es el objetivo del tratamiento para enfermedades importantes del ser humano que comprenden activación inapropiada de linfocitos, mientras que la estimulación específica de una respuesta inmunitaria adaptativa es la base de la vacunación exitosa.

Resumen del capítulo 1

El sistema inmunitario defiende al hospedador contra infecciones. La inmunidad innata constituye una primera línea de defensa, pero carece de la capacidad para reconocer ciertos agentes patógenos y de proporcionar la inmunidad protectora específica que evita reinfección. La inmunidad adaptativa se basa en la selección clonal a partir de un repertorio de linfocitos que portan receptores específicos para antígeno muy diversos, que permiten al sistema inmunitario reconocer cualquier antígeno extraño. En la respuesta inmunitaria adaptativa, los linfocitos específicos para antígeno proliferan y se diferencian hacia clonas de linfocitos efectores que eliminan al agente patógeno. La defensa del hospedador requiere diferentes sistemas de reconocimiento y una amplia variedad de mecanismos efectores para buscar y destruir la amplia variedad de agentes patógenos en sus diversos hábitat dentro del cuerpo y en su superficie externa e interna. La respuesta inmunitaria adaptativa no sólo puede eliminar un agente patógeno, sino que, en el proceso, también genera incremento del número de linfocitos de memoria diferenciados por medio de selección clonal, y esto permite una respuesta más rápida y eficaz en el momento de reinfección. La regulación de respuestas inmunitarias, sea para suprimirlas cuando no se desean o para estimularlas en la prevención de enfermedades infecciosas, es el principal objetivo médico de la investigación en inmunología.

Referencias generales

Antecedentes históricos

Burnet, F.M.: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity.* London, Cambridge University Press, 1959.

Gowans, J.L.: **The lymphocyte—a disgraceful gap in medical knowledge.** *Immunol. Today* 1996, 17:288–291.

Landsteiner, K.: *The Specificity of Serological Reactions*, 3rd ed. Boston, Harvard University Press, 1964.

Metchnikoff, E.: *Immunity in the Infectious Diseases*, 1st ed. New York, Macmillan Press, 1905.

Silverstein, A.M.: *History of Immunology*, 1st ed. London, Academic Press, 1989.

Antecedentes biológicos

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P.: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York, Garland Publishing, 2007.

Berg, J.M., Stryer, L. and Tymoczko, J.L.: *Biochemistry*, 5th ed. New York, W.H. Freeman, 2002.

Kaufmann, S.E., Sher, A. and Ahmed, R. (Eds): *Immunology of Infectious Diseases*. Washington, DC: ASM Press, 2001.

Mims, C., Nash, A. and Stephen, J.: *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. London, Academic Press, 2001.

Geha, R.S. and Rosen, F.S.: *Case Studies in Immunology: A Clinical Companion*, 5th ed. New York, Garland Publishing, 2007.

Ryan, K.J. (ed): *Medical Microbiology*, 3rd ed. East Norwalk, CT, Appleton-Lange, 1994.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Bretscher, A., Ploegh, H., Matsudaira, P.: *Molecular Cell Biology*, 6th ed. New York, W.H. Freeman, 2008.

Revistas primarias dedicadas única o principalmente a inmunología

Autoimmunity
Clinical and Experimental Immunology
Comparative and Developmental Immunology
European Journal of Immunology
Immunity
Immunogenetics
Immunology
Infection and Immunity
International Immunology
International Journal of Immunogenetics
Journal of Autoimmunity
Journal of Experimental Medicine
Journal of Immunology
Nature Immunology
Regional Immunology
Thymus

Revistas primarias con artículos frecuentes en inmunología

Cell
Current Biology
EMBO Journal
Journal of Biological Chemistry
Journal of Cell Biology
Journal of Clinical Investigation
Molecular Cell Biology
Nature
Nature Cell Biology
Nature Medicine
Proceedings of the National Academy of Sciences, USA
Science

Revistas de revisión en inmunología

Advances in Immunology
Annual Reviews in Immunology
Contemporary Topics in Microbiology and Immunology
Current Opinion in Immunology
Immunogenetics Reviews
Immunological Reviews
Immunology Today
Nature Reviews Immunology
Research in Immunology
Seminars in Immunology
The Immunologist

Tratados avanzados en inmunología, compendios, etc.

Lachmann, P.J., Peters, D.K., Rosen, F.S., and Walport, M.J. (eds): *Clinical Aspects of Immunology*, 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.

Mak, T.W. and Simard, J.J.L.: *Handbook of Immune Response Genes.* New York, Plenum Press, 1998.

Paul, W.E. (ed): *Fundamental Immunology*, 5th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Roitt, I.M. and Delves, P.J. (eds): *Encyclopedia of Immunology*, 2nd ed (4 vols). London/San Diego, Academic Press, 1998.

2

Inmunidad innata

En la mayor parte de este libro se revisan las formas en las cuales la respuesta inmunitaria adaptativa protege al hospedador contra microorganismos que de otro modo pueden causar enfermedad. No obstante, en este capítulo se analiza la participación de las defensas innatas no adaptativas que forman las primeras barreras para la infección. Los microorganismos que un individuo sano encuentra a diario sólo en ocasiones causan enfermedad perceptible. Casi todos se detectan y destruyen en cuestión de minutos u horas mediante mecanismos de defensa que no dependen de la expansión clonal de linfocitos específicos para antígeno (sección 1-9) y, así, no requieren un periodo de inducción prolongado: estos son los mecanismos de la **inmunidad innata**.

En la figura 2-1 se resumen el tiempo de evolución y las diferentes fases de un encuentro con un patógeno nuevo. Algunos mecanismos inmunitarios innatos empiezan a actuar de inmediato al encontrarse con agentes infecciosos. Otros se activan y amplifican en presencia de infección y una vez que termina la infección vuelven a cifras basales. Los mecanismos inmunitarios innatos no generan memoria inmunitaria protectora a largo plazo. Sólo si un microorganismo infeccioso puede violar estas líneas de defensa surgirá una respuesta inmunitaria adaptativa, con generación de células efectoras específicas para antígeno dirigidas al patógeno específico, y células de memoria que proporcionan inmunidad duradera contra reinfección por el mismo microorganismo. El poder de las respuestas inmunitarias adaptativas se debe a su especificidad para antígeno, que se revisa en los capítulos siguientes. Sin embargo, se aprovechan y dependen también de muchos de los mecanismos efectores utilizados por el sistema inmunitario innato para eliminar a patógenos, los cuales se describen en este capítulo.

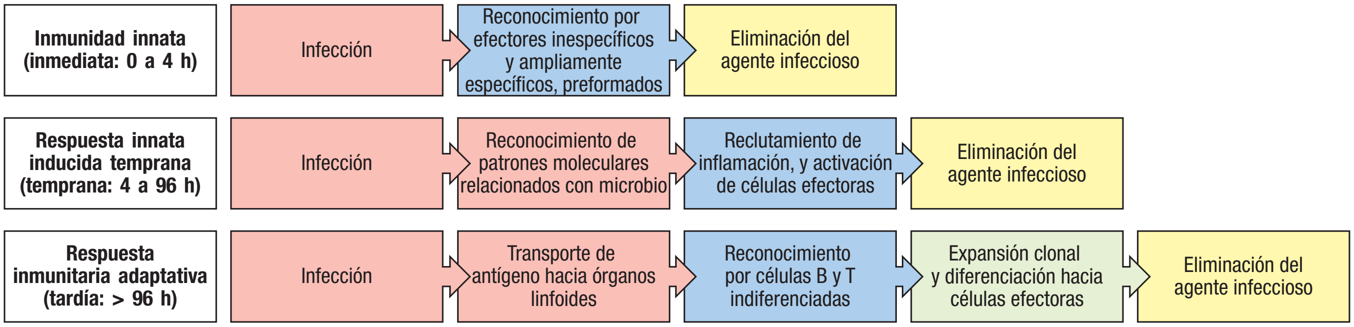

Inmunidad innata (inmediata: 0 a 4 h)
Infección
Reconocimiento por efectores inespecíficos y ampliamente específicos, preformados
Eliminación del agente infeccioso
Respuesta innata inducida temprana (temprana: 4 a 96 h)
Infección
Reconocimiento de patrones moleculares relacionados con microbio
Reclutamiento de inflamación, y activación de células efectoras
Eliminación del agente infeccioso
Respuesta inmunitaria adaptativa (tardía: > 96 h)
Infección
Transporte de antígeno hacia órganos linfoides
Reconocimiento por células B y T indiferenciadas
Expansión clonal y diferenciación hacia células efectoras
Eliminación del agente infeccioso

Fig. 2-1. La respuesta a una infección inicial ocurre en tres fases. Estas son la fase innata, la respuesta innata inducida temprana y la respuesta inmunitaria adaptativa. Las primeras dos fases dependen del reconocimiento de patógenos por receptores codificados por la línea germinal del sistema inmunitario innato, mientras que en la inmunidad adaptativa se utilizan receptores específicos de antígeno variables que se producen como resultado de reordenamientos de segmentos génicos. La inmunidad adaptativa ocurre en etapas tardías, porque las raras células B y células T específicas del patógeno invasor primero deben pasar por expansión clonal antes de diferenciarse en células efectoras que pueden eliminar la infección. Los mecanismos efectores que eliminan el agente infeccioso son similares o idénticos en cada fase.

Mientras que el sistema inmunitario adaptativo utiliza un gran repertorio de receptores codificados al reordenar segmentos de gen para reconocer una enorme variedad de antígenos (sección 1-12), la inmunidad innata depende de receptores codificados por línea germinal para reconocer características que son comunes para muchos microorganismos. De hecho, los mecanismos de la inmunidad innata discriminan con mucha eficacia entre células del hospedador y patógenos, y esta capacidad para distinguir entre lo propio y lo extraño y para reconocer clases amplias de patógenos, contribuye a la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa apropiada.

En la primera parte del capítulo se consideran las defensas fijas del cuerpo: los epitelios que revisten las superficies interna y externa del mismo, y los fagocitos que yacen por debajo de todas las superficies epiteliales y que fagocitan y digieren microorganismos invasores. Además de matar microorganismos de manera directa, estos fagocitos inducen la siguiente fase de la respuesta inmunitaria innata, al inducir una respuesta inflamatoria que recluta nuevas células fagocíticas y moléculas efectoras circulantes hacia el sitio de infección. En segundo lugar, se hace una descripción más detallada del sistema antiguo de receptores con reconocimiento de patrones usado por las células fagocíticas del sistema inmunitario innato para identificar patógenos y distinguirlos de los antígenos propios. Se revisa cómo, además de dirigir la destrucción inmediata de patógenos, la estimulación de algunos de estos receptores sobre macrófagos y células dendríticas lleva a que se conviertan en las células que pueden presentar con eficacia antígeno a linfocitos T, lo que inicia una respuesta inmunitaria adaptativa. La tercera parte del capítulo se dedica a un sistema de proteínas plasmáticas conocido como el sistema del complemento. Este importante elemento de la llamada inmunidad innata humoral interactúa con microorganismos y promueve su eliminación por células fagocíticas. En la última parte del capítulo se describe cómo las citocinas y las quimiocinas producidas por los fagocitos y células dendríticas activados inducen las fases más tardías de la respuesta inmunitaria innata, como la llamada respuesta de fase aguda. También se presenta otra célula del sistema inmunitario innato, los linfocitos citolíticos (células NK), que contribuyen a defensas innatas del hospedador contra virus y otros microorganismos patógenos intracelulares. En esta fase tienen lugar los primeros pasos hacia el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa, de modo que si las respuestas innatas no eliminan la infección, surgirá una respuesta inmunitaria completa.

Primera línea de defensa del hospedador

Los microorganismos que causan enfermedad en seres humanos y animales entran al cuerpo en diferentes sitios y producen síntomas de enfermedad mediante diversos mecanismos. Muchos agentes infecciosos diferentes pueden causar enfermedad y dañar tejidos, y se denominan **microorganismos patógenos** o **patógenos**. En vertebrados, la invasión microbiana inicialmente es contrarrestada por defensas innatas que preexisten en todos los individuos y empiezan a actuar en el transcurso de minutos luego del encuentro con el agente infeccioso. Sólo cuando las defensas innatas del hospedador se superan, es necesaria una respuesta inmunitaria adaptativa. Aunque es obvio que la inmunidad innata es suficiente para evitar que el cuerpo quede rebasado de manera sistemática por el vasto número de microorganismos que viven en él, los patógenos, casi por definición, han adquirido formas de vencer las defensas innatas del hospedador con mayor eficacia que otros microorganismos. Una vez que han ingresado, se requieren los esfuerzos concertados de respuestas inmunitarias, tanto innata como adaptativa, para eliminarlos del cuerpo. De cualquier modo, incluso en estos casos el sistema inmunitario innato por lo general efectúa una valiosa función de retraso, al mantener a raya el número de patógenos mientras el sistema inmunitario adaptativo se prepara para entrar en acción. En la primera parte de este capítulo se describen de forma breve los distintos tipos de patógenos y sus estrategias de invasión, y más tarde se examinan las defensas innatas que, casi siempre, evitan que los microorganismos establezcan una infección. Se revisan las funciones de defensa de las superficies epiteliales del cuerpo, la función de péptidos y proteínas antimicrobianos, y la defensa de los tejidos del cuerpo por células fagocíticas (macrófagos y neutrófilos) que se unen a microorganismos invasores y los ingieren.

2-1 Las enfermedades infecciosas son causadas por diversos agentes vivos que se replican en sus hospedadores

Los agentes que causan enfermedad se clasifican en cinco grupos: virus, bacterias, hongos, protozoarios y helmintos (gusanos). Los protozoarios y los gusanos generalmente se agrupan como parásitos, y son estudiados por la parasitología, mientras que la microbiología se encarga de virus, bacterias y hongos. En la figura 2-2 se muestran las clases de microorganismos y parásitos que causan enfermedad con ejemplos típicos de cada una. Las características de cada patógeno son su modo de transmisión, su mecanismo de replicación, su mecanismo de **patogenia** (los medios por los cuales causa enfermedad) y la respuesta que desencadena por parte del hospedador. Los distintos hábitos y ciclos de vida de diferentes patógenos significan que una gama de diferentes mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos tienen que desplegarse para su destrucción.

Los agentes infecciosos pueden crecer en todos los compartimientos del cuerpo, como se muestra en la figura 2-3. En el capítulo 1 se describió que pueden definirse dos compartimientos importantes: extracelular e intracelular. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas tienen diferentes maneras de afrontar patógenos que se encuentran en estos dos compartimientos. Muchas bacterias viven y se replican en espacios extracelulares, sea dentro de tejidos o sobre la superficie de los epitelios que revisten cavidades corporales. Las bacterias extracelulares por lo general son susceptibles a muerte por fagocitos, un extremo importante del sistema inmunitario innato, pero algunos microorganismos, como especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*, están protegidos por una cápsula de polisacárido que resiste a la fagocitosis. Esto puede superarse hasta cierto grado mediante la ayuda de otro componente de la inmunidad innata (el complemento) que hace a la bacteria más susceptible a fagocitosis. En la respuesta inmunitaria adaptativa, las bacterias se hacen más susceptibles a la fagocitosis por la acción combinada de anticuerpos y complemento.

Los patógenos intracelulares obligados, como todos los virus, deben invadir las células hospedadoras para replicarse, mientras que los patógenos intracelulares facultativos, como las micobacterias, pueden replicarse sea dentro o fuera de las células. Debe evitarse que los patógenos intracelulares entren a las células, o detectarlos y eliminarlos una vez que lo han hecho. Se pueden subdividir en los que se replican libres en la célula, como los virus y ciertas bacterias (p. ej., *Chlamydia, Rickettsia* y *Listeria*) y los que se replican dentro de vesículas intracelulares, como las micobacterias. Los agentes infecciosos que viven dentro de las células con frecuencia causan enfermedad al dañar o matar a las células que los alojan. El sistema inmunitario innato tiene dos medios generales de defensa contra este tipo de patógenos. Los fagocitos pueden captar el patógeno antes de que entre a las células, mientras que los linfocitos citolíticos pueden reconocer de modo directo y matar células infectadas por algunos patógenos intracelulares. Los linfocitos citolíticos son esenciales para mantener a raya algunas infecciones víricas en tanto se genera una respuesta inmunitaria adaptativa, luego de lo cual las células T citotóxicas son capaces de asumir la función de matar células infectadas por virus. Los patógenos que viven dentro de vesículas de macrófagos pueden hacerse susceptibles a muerte después de activación del macrófago como resultado de acciones de linfocitos citolíticos o células T (fig. 2-3).

Una vez que los patógenos han superado las defensas de la inmunidad innata, crecen y se replican en el cuerpo, y causan enfermedades muy diferentes que reflejan las diversas maneras en las cuales dañan tejidos (fig. 2-4). Muchas de las bacterias patógenas extracelulares más peligrosas causan enfermedad al liberar

Fig. 2-2. Diversos microorganismos pueden causar enfermedades. Hay cinco tipos de patógenos: virus, bacterias, hongos, protozoarios y gusanos. Se listan algunos patógenos bien conocidos de cada grupo.

Algunas causas comunes de enfermedades en humanos			
Virus	Virus DNA	Adenovirus	Adenovirus humanos (p. ej., tipos 3, 4 y 7)
		Herpesvirus	Herpes simple, varicela-zoster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, HHV8
		Poxvirus	Variola, virus de la vacuna
		Parvovirus	Parvovirus humano
		Papovavirus	Virus del papiloma
		Hepadnavirus	Virus de la hepatitis B
	Virus RNA	Ortomixovirus	Virus de la gripe
		Paramixovirus	Parotiditis, sarampión, virus sincitial respiratorio
		Coronavirus	Virus del resfriado, SARS
		Picornavirus	Poliomielitis, coxsackie, hepatitis A, rinovirus
		Reovirus	Rotavirus, reovirus
		Togavirus	Rubéola, encefalitis transmitida por artrópodo
		Flavivirus	Virus transmitidos por artrópodos (fiebre amarilla, dengue)
		Arenavirus	Coriomeningitis linfocítica, fiebre de Lassa
		Rabdovirus	Rabia
		Retrovirus	Virus de la leucemia humana de células T, VIH
Bacterias	Cocos grampositivos	Estafilococos	*Staphylococcus aureus*
		Estreptococos	*Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes*
	Cocos gramnegativos	Neisserias	*Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis*
	Bacilos grampositivos		*Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes*
	Bacilos gramnegativos		*Salmonella typhi, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni, Vibrio cholerae, Yersinia pestis, Pseudomonas aeruginosa, Brucella melitensis, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophilus, Bordetella pertussis*
	Firmicutes	Clostridios	*Clostridium tetani, C. botulinum, C. perfringens*
	Espiroquetas	Espiroquetas	*Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira interrogans*
	Actinobacterias	Micobacterias	*Mycobacterium tuberculosis, M. leprae, M. avium*
	Protobacterias	Rickettsias	*Rickettsia prowazekii*
	Clamidias	Clamidias	*Chlamydia trachomatis*
	Mollicutes	Micoplasmas	*Mycoplasma pneumoniae*
Hongos	Ascomicetos		*Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsulatum. Coccidioides immitis, Pneumocystis carinii*
Protozoa			*Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Leishmania donovani, Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum*
Gusanos	Nematodos	Intestinales	*Trichuris trichura, Trichinella spiralis. Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Strongyloides stercoralis*
		Tejidos	*Onchocerca volvulus, Loa loa, Dracuncula medinensis*
	Duelas	Sangre, hígado	*Schistosoma mansoni, Clonorchis sinensis*

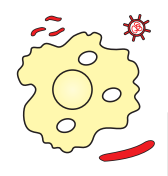
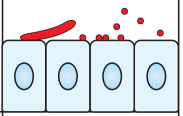
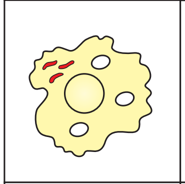
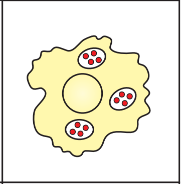
	Extracelular		**Intracelular**	
	Espacios intersticiales, sangre, linfa	**Superficies epiteliales**	**Citoplásmica**	**Vesicular**
Sitio de infección				
Micro-organismos	Virus Bacterias Protozoarios Hongos Gusanos	*Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma* spp. *Streptococcus pneumoniae* *Vibrio cholerae* *Escherichia coli* *Helicobacter pylori* *Candida albicans* Gusanos	Virus *Chlamydia* spp. *Rickettsia* spp. *Listeria monocytogenes* Protozoarios	*Mycobacterium* spp. *Salmonella typhimurium* *Yersinia pestis* *Listeria* spp. *Legionella pneumophila* *Cryptococcus neoformans* *Leishmania* spp. *Trypanosoma* spp. *Histoplasma*
Inmunidad protectora	Complemento Fagocitosis Anticuerpos	Péptidos antimicrobianos Anticuerpos, en especial IgA	Linfocitos citolíticos Células T citotóxicas	Activación de macrófagos dependiente de células T y de linfocitos citolíticos

Fig. 2-3. Los patógenos pueden encontrarse en diversos compartimientos del cuerpo, donde diferentes mecanismos de defensa del hospedador deben combatirlos. Casi todos los patógenos tienen una fase extracelular en la cual son vulnerables a las moléculas y células circulantes de la inmunidad innata, y a los anticuerpos de la respuesta inmunitaria adaptativa. Todos estos eliminan al microorganismo principalmente al promover su fagocitosis por los fagocitos del sistema inmunitario. Las fases intracelulares de patógenos, como los virus, no son accesibles a estos mecanismos; en cambio, la célula infectada es atacada por los linfocitos citolíticos de la inmunidad innata o por las células T citotóxicas de la inmunidad adaptativa. La activación de macrófagos como resultado de la actividad de linfocitos NK o de células T puede inducir al macrófago para que destruya patógenos que viven dentro de vesículas de macrófagos.

toxinas proteínicas, contra las cuales el sistema inmunitario innato tiene poca defensa. Para neutralizar la acción de esas toxinas son necesarios anticuerpos muy específicos producidos por el sistema inmunitario adaptativo (fig. 1-26). El daño causado por un agente infeccioso particular también depende del sitio donde crece; por ejemplo, en los pulmones *Streptococcus pneumoniae* causa neumonía, mientras que en la sangre causa una enfermedad sistémica rápidamente letal, la septicemia neumocócica.

Como se señala en las secciones siguientes, para que un microorganismo invada el cuerpo, primero debe unirse a un epitelio o cruzarlo. Los patógenos intestinales, como *Salmonella typhi*, el agente causal de la fiebre tifoidea, o *Vibrio cholerae*, que origina cólera, se diseminan por medio de alimentos y agua contaminados con materia fecal, respectivamente. Las respuestas inmunitarias a este tipo de patógeno ocurren en el sistema inmunitario especializado de las mucosas, una vez que han pasado la barrera epitelial (cap. 11). La primera defensa contra microorganismos que invaden a través del intestino consta de un epitelio intestinal sano, y de la flora intestinal, que compite con los patógenos por nutrientes y por sitios de fijación epitelial.

Casi todos los microorganismos patógenos han evolucionado para ser capaces de superar respuestas inmunitarias innatas y seguir creciendo, lo que produce enfermedad en seres humanos. Se necesita una respuesta inmunitaria adaptativa para eliminarlos, y para prevenir reinfección subsiguiente. Otros patógenos nunca son eliminados por completo por el sistema inmunitario, y persisten en el organismo durante años. Aun así, casi ningún patógeno es universalmente letal. Los que han vivido durante miles de años en los seres humanos han evolucionado mucho para explotar a sus hospedadores; no pueden alterar su patogenicidad sin alterar el término medio que han alcanzado con el sistema inmunitario de los seres humano. Matar al hospedador con rapidez no es mejor para la supervivencia a largo plazo del patógeno que ser eliminado por la respuesta inmunitaria antes de que el microorganismo tenga tiempo para infectar a alguien más. En resumen, el ser humano se ha adaptado para vivir con sus enemigos, y estos últimos con el ser humano. Con todo, la preocupación reciente acerca de cepas muy patógenas de gripe aviar, y el episodio de SARS (síndrome de dificultad respirato-

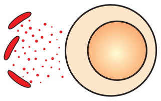
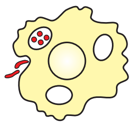
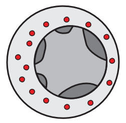
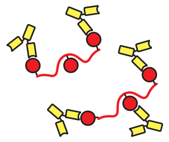
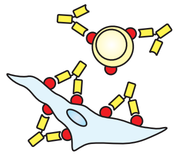
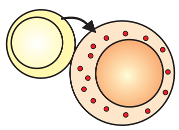
	Mecanismos directos de daño de tejidos por patógenos			**Mecanismos indirectos de daño de tejidos por patógenos**		
	Producción de exotoxinas	**Endotoxina**	**Efecto citopático directo**	**Complejos inmunitarios**	**Anticuerpos contra el hospedador**	**Inmunidad mediada por células**
Mecanismo patogénico						
Agente infeccioso	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus* *Corynebacterium diphtheriae* *Clostridium tetani* *Vibrio cholerae*	*Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Salmonella typhi* *Shigella* *Pseudomonas aeruginosa* *Yersinia pestis*	Variola Varicela-zoster Virus de la hepatitis B Virus de la poliomielitis Virus del sarampión Virus de la gripe Virus del herpes simple Virus del herpes humano 8 (HHV8)	Virus de la hepatitis B Paludismo *Streptococcus pyogenes* *Treponema pallidum* Casi todas las infecciones agudas	*Streptococcus pyogenes* *Mycoplasma pneumoniae*	*Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium leprae* Virus de la coriomeningitis linfocítica *Borrelia burgdorferi* *Schistosoma mansoni* Virus del herpes simple
Enfermedad	Amigdalitis, escarlatina Furúnculos, síndrome de choque tóxico, intoxicación alimentaria Difteria Tétanos Cólera	Septicemias por gramnegativos Meningitis, neumonía Tifoidea Disentería bacilar Infección de heridas Peste	Viruela Varicela, herpes zoster Hepatitis Poliomielitis Sarampión, panencefalitis esclerosante subaguda Gripe Herpes labial Sarcoma de Kaposi	Enfermedad renal Depósitos vasculares Glomerulonefritis Daño renal en la sífilis secundaria Depósitos renales transitorios	Fiebre reumática Anemia hemolítica	Tuberculosis Lepra tuberculoide Meningitis aséptica Artritis de Lyme Esquistosomiasis Queratitis estromal herpética

Fig. 2-4. Los patógenos pueden dañar tejidos de diferentes maneras. Se muestran los mecanismos de daño, agentes infecciosos representativos y los nombres comunes de las enfermedades relacionadas con cada uno. Los microorganismos liberan exotoxinas y actúan en la superficie de células hospedadoras, por ejemplo al unirse a receptores. Las endotoxinas, que son componentes intrínsecos de la estructura microbiana, desencadenan la liberación de citocinas por fagocitos, que producen síntomas locales o sistémicos. Muchos patógenos son citopáticos, y dañan de modo directo a las células que infectan. Por último, una respuesta inmunitaria adaptativa al patógeno puede generar complejos antígeno:anticuerpo que activan neutrófilos y macrófagos, anticuerpos que pueden reaccionar de forma cruzada con tejidos del hospedador, o células T que eliminan células infectadas. Todos éstos son potencialmente dañinos para los tejidos del hospedador. Además, los neutrófilos, las células más abundantes en etapas tempranas de los procesos infecciosos, liberan muchas proteínas y moléculas pequeñas de mediadores inflamatorios que controlan la infección y que causan daño hístico (fig. 2-9).

ria aguda/grave) en 2002-2003, causado por un coronavirus proveniente de murciélagos que causó neumonía grave en los seres humanos, constituyen un recordatorio de que infecciones nuevas y letales pueden transferirse a seres humanos desde reservorios en animales. Éstas se conocen como infecciones **zoonóticas**, y es necesario estar alerta en todo momento respecto al surgimiento de nuevos patógenos y nuevas amenazas para la salud. El virus de la inmunodeficiencia humana que causa sida (cap. 12) constituye un aviso de que el ser humano permanece constantemente vulnerable.

2-2 Los agentes infecciosos deben vencer defensas innatas del hospedador para establecer un foco de infección

El cuerpo está constantemente expuesto a microorganismos que se hallan en el ambiente, incluso agentes infecciosos expulsados por otros individuos infectados. El contacto con estos microorganismos puede ocurrir por medio de superficies epiteliales externas o internas: la mucosa de las vías respiratorias proporciona una ruta de entrada para microorganismos transportados por el aire, y la mucosa gastrointestinal hace lo mismo para microorganismos en los alimentos y el agua. Las mordeduras y picaduras de insectos, y las heridas, permiten que los microorganismos penetren en la piel, y el contacto directo entre individuos ofrece oportunidades para infección de ésta, del intestino y la mucosa del aparato reproductor (fig. 2-5).

A pesar de esta exposición, la enfermedad infecciosa afortunadamente se observa con poca frecuencia. Las superficies epiteliales del cuerpo constituyen una barrera eficaz contra casi todos los microorganismos, y se reparan con rapidez si sufren heridas. Además, casi todos los microorganismos que logran cruzar una superficie epitelial son eliminados con eficiencia por mecanismos inmunitarios innatos que funcionan en los tejidos subyacentes. Así, estas defensas casi

Vías de infección para patógenos

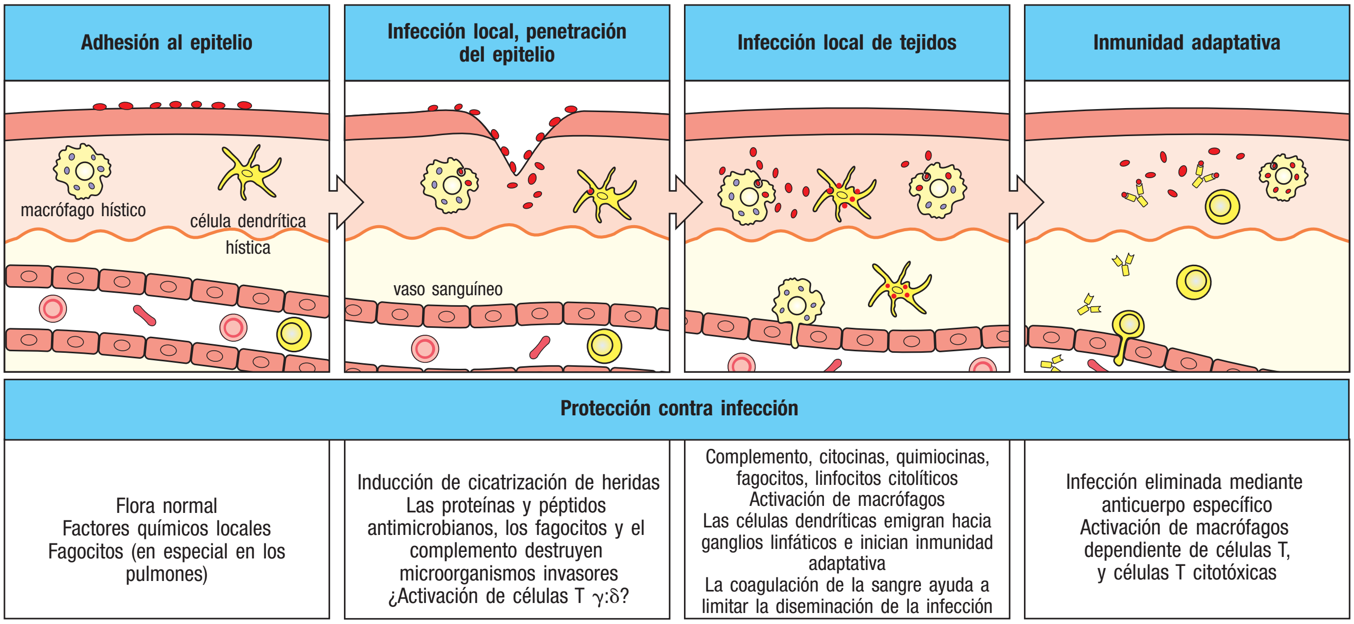
Ruta de entrada	Manera de transmisión	Patógeno	Enfermedad
Mucosas			
Vías respiratorias	Gotitas inhaladas	Virus de la influenza	Influenza
	Esporas	*Neisseria meningitidis*	Meningitis meningocócica
		Bacillus anthracis	Carbunco por inhalación
Tubo digestivo	Agua o alimentos contaminados	*Salmonella typhi*	Tifoidea
		Rotavirus	Diarrea
Vías de la reproducción	Contacto físico	*Treponema pallidum*	Sífilis
		VIH	Sida
Epitelios externos			
Superficie externa	Contacto físico	*Trichophyton*	Tiña de los pies
Heridas y abrasiones	Abrasiones menores en la piel	*Bacillus anthracis*	Carbunco cutáneo
	Heridas por función	*Clostridium tetani*	Tétanos
	Manipulación de animales infectados	*Francisella tularensis*	Tularemia
Mordeduras o picaduras de insecto	Picaduras de mosquito (*Aedes aegypti*)	Flavivirus	Fiebre amarilla
	Mordeduras de garrapata del ciervo	*Borrelia burgdorferi*	Enfermedad de Lyme
	Picaduras de mosquito (*Anopheles*)	*Plasmodium* spp.	Paludismo

Fig. 2-5. Los patógenos infectan el cuerpo por medio de diversas vías.

siempre previenen el establecimiento de infección. Es difícil saber cuántas infecciones se repelen de este modo, porque no causan síntomas y no se detectan. Está claro que los microorganismos que un humano normal inhala o ingiere, o que entran a través de heridas menores, se mantienen a raya o se eliminan, porque rara vez causan enfermedad clínica.

Ocurre enfermedad cuando un microorganismo logra evadir o superar las defensas innatas del hospedador y establecer un sitio de infección local, y después se replica ahí para permitir su transmisión en el cuerpo. En algunos casos, como en el pie de atleta, la infección inicial permanece localizada y no causa enfermedad importante. En otros casos, el agente infeccioso provoca daño importante y enfermedad grave a medida que se disemina por los linfáticos o el torrente sanguíneo, invade y destruye tejidos, o altera el funcionamiento del cuerpo con sus toxinas, como en el caso del microorganismo que causa el tétanos (*Clostridium tetani*) que secreta neurotoxina muy potente.

La diseminación de un patógeno a menudo se contrarresta inicialmente por una respuesta inflamatoria que recluta más células y moléculas efectoras del sistema inmunitario innato desde vasos sanguíneos locales (fig. 2-6), mientras que induce coagulación adicional en el flujo descendente de manera que el microbio no pueda diseminarse por la sangre. Las respuestas inducidas de la inmunidad innata actúan durante varios días, tiempo durante el cual se encuentra en proceso la respuesta inmunitaria adaptativa para contrarrestar a los antígenos del patógeno llevados a tejido linfoide local por células dendríticas (sección 1-15). Una respuesta inmunitaria adaptativa difiere de la inmunidad innata en su capacidad para dirigir estructuras que son específicas para cepas y variantes particulares de patógenos.


Adhesión al epitelio
Infección local, penetración del epitelio
Infección local de tejidos
Inmunidad adaptativa
macrófago hístico
célula dendrítica hística
vaso sanguíneo
Protección contra infección

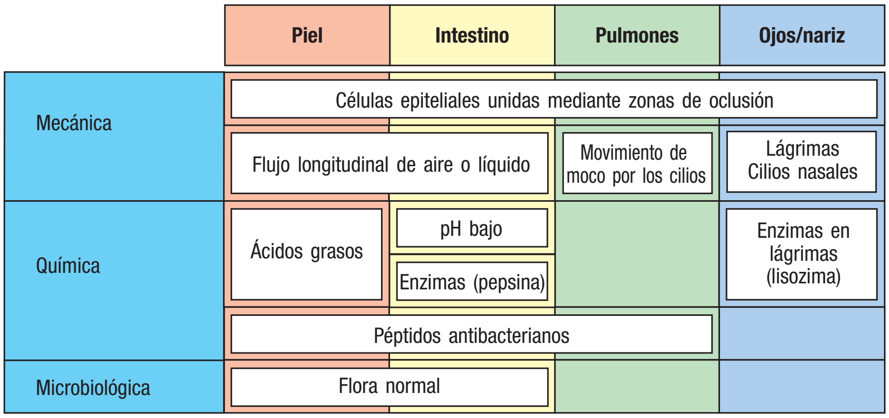
Adhesión al epitelio	Infección local, penetración del epitelio	Infección local de tejidos	Inmunidad adaptativa
Flora normal Factores químicos locales Fagocitos (en especial en los pulmones)	Inducción de cicatrización de heridas Las proteínas y péptidos antimicrobianos, los fagocitos y el complemento destruyen microorganismos invasores ¿Activación de células T γ:δ?	Complemento, citocinas, quimiocinas, fagocitos, linfocitos citolíticos Activación de macrófagos Las células dendríticas emigran hacia ganglios linfáticos e inician inmunidad adaptativa La coagulación de la sangre ayuda a limitar la diseminación de la infección	Infección eliminada mediante anticuerpo específico Activación de macrófagos dependiente de células T, y células T citotóxicas

Fig. 2-6. Una infección y la respuesta a la misma pueden dividirse en una serie de etapas. Estas fases se ilustran en esta figura para un microorganismo infeccioso que entra a través de una herida en la piel. Este agente primero debe adherirse a las células epiteliales y después cruzar el epitelio. Una respuesta inmunitaria local puede prevenir que se establezca la infección. De no ser así, ayuda a contenerla y transporta también el agente infeccioso, a través de la linfa y dentro de células dendríticas, hacia ganglios linfáticos locales. Esto inicia la respuesta inmunitaria adaptativa y la eliminación final de la infección. Hay dudas respecto a la función de las células T γ:δ (sección 2-34), y esto se indica con un signo de interrogación.

Esta respuesta por lo general elimina la infección y protege al hospedador contra reinfección por el mismo patógeno, al producir células y anticuerpos efectores contra el patógeno, y por la generación de memoria inmunitaria del microorganismo.

2-3 Las superficies epiteliales del cuerpo constituyen las primeras líneas de defensa contra la infección

Las superficies del cuerpo están defendidas por epitelios, que proporcionan una barrera física entre el medio interno y el mundo externo que contiene patógenos (fig. 2-7). Las células epiteliales se mantienen juntas mediante zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas), que forman un eficaz sello contra el ambiente externo. Los epitelios comprenden la piel y los revestimientos de las estructuras tubulares del cuerpo (tubo digestivo, vías respiratorias y aparatos urinario y reproductor). Las infecciones sólo ocurren cuando el patógeno coloniza o cruza estas barreras, y dado que las capas protectoras secas de la piel constituyen una barrera más formidable, los patógenos entran más a menudo por medio de las superficies epiteliales internas, que constituyen la mayor parte de las superficies epiteliales del cuerpo. La importancia de los epitelios en la protección contra infección es obvia cuando se rompe la barrera, como en presencia de heridas, quemaduras y pérdida



	Piel	Intestino	Pulmones	Ojos/nariz
Mecánica	Células epiteliales unidas mediante zonas de oclusión			
	Flujo longitudinal de aire o líquido		Movimiento de moco por los cilios	Lágrimas Cilios nasales
Química	Ácidos grasos	pH bajo Enzimas (pepsina)		Enzimas en lágrimas (lisozima)
	Péptidos antibacterianos			
Microbiológica	Flora normal			

Fig. 2-7. Muchas barreras evitan que los patógenos crucen epitelios y colonicen tejidos. Los epitelios de superficie proporcionan barreras mecánicas, químicas y microbiológicas para las infecciones.

de la integridad de los epitelios internos del cuerpo, en cuyo caso la infección es una importante causa de mortalidad y morbilidad. En ausencia de herida o de alteración, los patógenos normalmente cruzan barreras epiteliales al unirse a moléculas sobre las superficies epiteliales de los órganos internos, o establecer una infección al adherirse y colonizar dichas superficies. Esta fijación específica permite al patógeno infectar la célula epitelial, dañar el epitelio de modo que pueda cruzarse o, en el caso de los patógenos colonizadores, evitar ser desprendidos por el flujo de aire o de líquido por la superficie epitelial.

Los epitelios internos se conocen como **epitelios mucosos** porque secretan un líquido viscoso llamado moco, que contiene muchas glucoproteínas denominadas mucinas. Cuando los microorganismos quedan cubiertos con moco puede evitarse que se adhieran al epitelio, y en epitelios de mucosas como la de las vías respiratorias, los microorganismos pueden expulsarse en el flujo de moco impulsado por el movimiento de los cilios epiteliales. La eficacia del flujo de moco para eliminar infección se ilustra por personas con secreción defectuosa de moco o inhibición del movimiento ciliar, como ocurre en la fibrosis quística, una enfermedad hereditaria. Esos individuos suelen presentar infecciones pulmonares causadas por bacterias que colonizan la superficie epitelial pero no la cruzan. En el intestino, el peristaltismo es un mecanismo importante para mantener tanto el alimento como los agentes infecciosos moviéndose por el cuerpo. La falta de peristaltismo típicamente se acompaña de crecimiento excesivo de bacterias patógenas dentro de la luz del intestino.

Los epitelios de superficie son más que meras barreras físicas para la infección; también producen sustancias químicas microbicidas o que inhiben el crecimiento microbiano. Por ejemplo, las enzimas antibacterianas lisozima y fosfolipasa A se secretan en las lágrimas y la saliva, y esta última contiene varias histatinas (péptidos con alto contenido de histidina con propiedades antimicrobianas). El pH ácido del estómago y las enzimas digestivas, sales biliares, ácidos grasos y lisolípidos que se encuentran en la parte alta del tubo digestivo, crean una barrera química considerable para la infección. En partes más bajas del tubo digestivo, las células de Paneth, que residen en la base de las criptas en el intestino delgado por debajo de las células primordiales epiteliales, sintetizan péptidos antibacterianos y antimicóticos llamados **criptidinas** o **defensinas α**. Otros epitelios producen péptidos antimicrobianos relacionados, las **defensinas β**, principalmente en las vías respiratorias y aparato urogenital, la piel y la lengua. Los péptidos antimicrobianos participan en las defensas inmunitarias de muchos organismos, incluso en seres humanos y otros vertebrados que pueden montar una respuesta inmunitaria adaptativa. Es aún más notoria la resistencia a la infección en insectos y otros invertebrados, e incluso plantas, en los cuales la inmunidad innata es el único sistema de defensa del hospedador. En todos estos organismos, los péptidos antimicrobianos son una parte importante de las defensas. Los péptidos antimicrobianos, como las defensinas, son péptidos catiónicos que se cree matan bacterias al dañar la membrana de la célula bacteriana.

Las proteínas antimicrobianas que funcionan mediante un mecanismo diferente se secretan hacia los líquidos que bañan las superficies epiteliales de los pulmones y los intestinos. Estas proteínas cubren la superficie de patógenos de manera que los macrófagos los fagocitan con mayor facilidad. Son miembros de una familia de receptores capaces de reconocer características comunes de superficies microbianas, y se consideran en detalle más adelante en este capítulo.

Además de estas defensas, casi todas las superficies epiteliales se relacionan con flora normal de bacterias no patógenas, conocidas como bacterias **comensales**, que compiten con microorganismos patógenos por nutrientes y por sitios de fijación sobre células epiteliales. Esta flora también puede producir sustancias antimicrobianas, como el ácido láctico producido por lactobacilos vaginales, algunas cepas de las cuales también producen péptidos antimicrobianos (bacteriocinas). Cuando se mata con antibioticoterapia a bacterias no patógenas, microorganismos patógenos suelen reemplazarlas y causar enfermedad. En ciertas circunstancias las bacterias comensales pueden producir enfermedad. Su supervivencia sobre las superficies del cuerpo del ser humano está regulada por un equilibrio entre el cre-

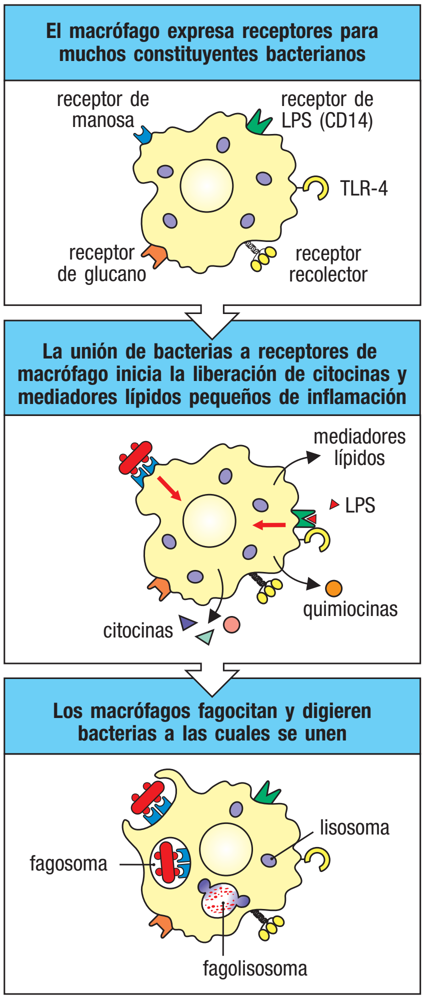

El macrófago expresa receptores para muchos constituyentes bacterianos
receptor de manosa
receptor de LPS (CD14)
TLR-4
receptor de glucano
receptor recolector
La unión de bacterias a receptores de macrófago inicia la liberación de citocinas y mediadores lípidos pequeños de inflamación
mediadores lípidos
LPS
quimiocinas
citocinas
Los macrófagos fagocitan y digieren bacterias a las cuales se unen
lisosoma
fagosoma
fagolisosoma

Fig. 2-8. Los patógenos activan a los macrófagos, los cuales los fagocitan e inician respuestas inflamatorias. Los macrófagos derivan de monocitos circulantes. Tienen muchas de las mismas características pero adquieren nuevas funciones y nuevos receptores cuando se convierten en células en reposo en el tejido conjuntivo de todo el cuerpo. Los macrófagos expresan receptores para muchos componentes bacterianos, entre ellos carbohidratos (receptores de manosa y glucano), lípidos (receptor de LPS) y otros componentes derivados de patógenos (receptores de tipo Toll [TLR] y receptor recolector). La unión de bacterias a receptores de los macrófagos estimula la fagocitosis y la captación de patógenos dentro de vesículas intracelulares, donde son destruidos. La señalización por medio de algunos receptores, como los receptores de tipo Toll, en respuesta a componentes bacterianos, causa la secreción de “citocinas proinflamatorias” como la interleucina-1β (IL-1β), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α).

cimiento de bacterias y la eliminación por los mecanismos de inmunidad innata; las fallas de esta regulación, como las producidas por las deficiencias hereditarias de proteínas de la inmunidad innata (cap. 12), pueden permitir que bacterias normalmente no patógenas crezcan en exceso y causen enfermedad.

2-4 Después de penetrar en los tejidos, muchos patógenos son reconocidos, ingeridos y destruidos por fagocitos

Si un microorganismo cruza una barrera epitelial y empieza a replicarse en los tejidos del hospedador, casi siempre es reconocido de inmediato por los fagocitos mononucleares, o **macrófagos**, que residen en estos tejidos. Los macrófagos maduran de modo continuo a partir de monocitos que abandonan la circulación y emigran hacia tejidos de todo el cuerpo. De forma histórica se han asignado diferentes nombres a macrófagos en distintos tejidos; por ejemplo, células de la microglia en el tejido neural, y **células de Kupffer** en el hígado; de manera genérica, estas células se denominan como fagocitos mononucleares. Se encuentran en números especialmente grandes en el tejido conjuntivo, en la capa submucosa del tubo digestivo, en los pulmones (donde también se encuentran tanto en el intersticio como en los alvéolos), a lo largo de ciertos vasos sanguíneos en el hígado, y en todo el bazo, donde eliminan células sanguíneas senescentes (que empiezan a envejecer). La segunda familia importante de fagocitos, los **neutrófilos**, o **leucocitos neutrofílicos polimorfonucleares (PMN)** son células de vida breve que abundan en la sangre, pero que no están presentes en tejidos sanos normales. Estas dos células fagocíticas tienen una función clave en la inmunidad innata porque pueden reconocer, ingerir y destruir muchos patógenos sin la ayuda de una respuesta inmunitaria adaptativa.

Puesto que la mayor parte de los microorganismos entra al cuerpo a través de la mucosa del intestino y del sistema respiratorio, los macrófagos localizados en los tejidos submucosos son las primeras células que encuentran a casi todos los patógenos, pero pronto son reforzados por el reclutamiento de grandes números de neutrófilos hacia sitios de infección. Los macrófagos y neutrófilos reconocen patógenos por medio de receptores de superficie celular que pueden distinguir entre las moléculas de superficie desplegadas por patógenos y las del hospedador. Estos receptores, que se examinan con mayor detalle en este capítulo, comprenden el receptor de manosa de macrófago, que se encuentra sobre macrófagos pero no sobre monocitos o neutrófilos; receptores fagocíticos, que se unen a muchos ligandos que tienen carga negativa, como los ácidos lipoteicoicos, que son componentes de la pared celular de bacterias grampositivas, y CD14 que se encuentra de manera predominante sobre monocitos y macrófagos (fig. 2-8). Éste se une al lipopolisacárido presente sobre la superficie de bacterias gramnegativas, y permite que sean reconocidas por otros receptores llamados receptores tipo *Toll*. En muchos casos, la unión de un patógeno a estos receptores de superficie celular conduce a **fagocitosis**, seguida por la destrucción del patógeno dentro del fagocito. La fagocitosis es un proceso activo, en el cual el patógeno unido queda rodeado primero por la membrana del fagocito y luego es internalizado en una vesícula encerrada por membrana conocida como un **fagosoma** o vacuola endocítica. El fagosoma a continuación se acidifica, lo cual destruye a casi todos los patógenos. Además de ser fagocíticos, los macrófagos y los neutrófilos tienen gránulos delimitados por una membrana, llamados **lisosomas**, que contienen enzimas, proteínas y péptidos que pueden atacar al microbio. El fagosoma se fusiona con uno o más lisosomas y genera un **fagolisosoma** en el cual se libera el contenido lisosómico para destruir al patógeno (fig. 2-8).

Al momento de la fagocitosis, los macrófagos y los neutrófilos producen una variedad de otros compuestos tóxicos que ayudan a destruir al microorganismo fagocitado (fig. 2-9). Los más importantes de éstos son los péptidos antimicrobianos y el óxido nítrico (NO), el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que son directamente tóxicos para las bacterias. El óxido nítrico es producido por una forma de gasto alto de óxido nítrico-sintasa, iNOS2. El superóxido se

Clase de mecanismo	Productos específicos
Acidificación	pH = ~3.5 a 4.0, bacteriostático o bactericida
Productos derivados de oxígeno tóxicos	Superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), oxígeno singleto ($^1O_2^{\bullet}$), radical hidroxilo ($^{\bullet}OH$), hipoclorito (OCl^-)
Óxidos de nitrógeno tóxicos	Óxido nítrico (NO)
Péptidos antimicrobianos	Defensinas y proteínas catiónicas
Enzimas	Lisozima: disuelve paredes celulares de algunas bacterias grampositivas. Hidrolasas ácidas: digieren más a bacterias
Competidores	Lactoferrina (se une a Fe) y proteína de unión a vitamina B_{12}

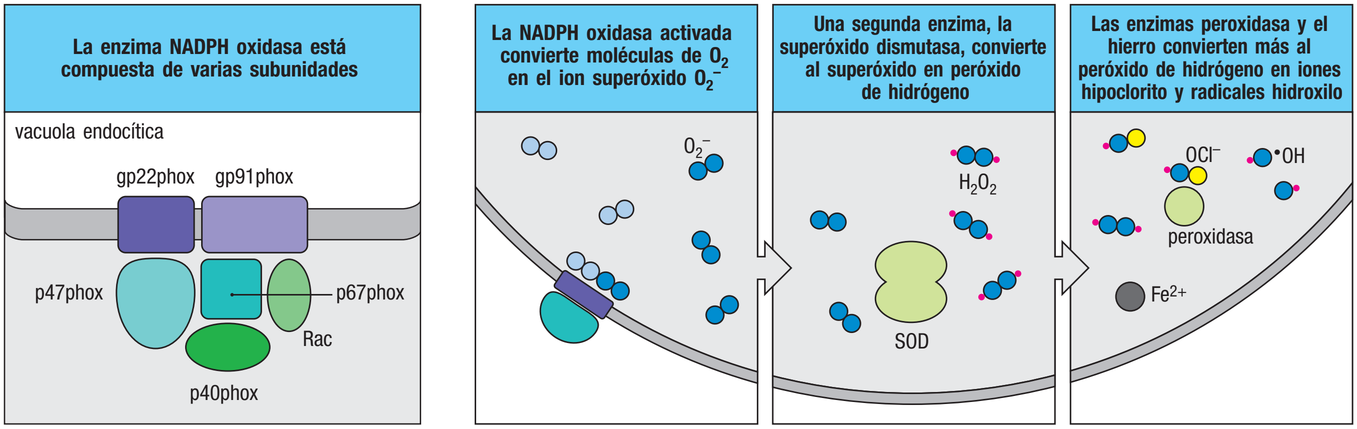
Fig. 2-9. Agentes bactericidas producidos o liberados por fagocitos en el momento de la ingestión de microorganismos. Casi todos estos agentes se sintetizan tanto en los macrófagos como en los neutrófilos. Algunos de ellos son tóxicos; otros, como la lactoferrina, funcionan al unirse a nutrientes esenciales y al evitar su captación por las bacterias. Las mismas sustancias pueden ser liberadas por fagocitos que interactúan con superficies grandes cubiertas de anticuerpos, como gusanos parasitarios o tejidos del hospedador. Dado que estos agentes también son tóxicos para las células hospedadoras, la activación de los fagocitos puede causar extenso daño hístico durante una infección.

origina por diversos componentes por una oxidasa NADPH relacionada con la membrana, en un proceso conocido como la **explosión respiratoria** porque se acompaña de un aumento transitorio del consumo de oxígeno; la enzima superóxido dismutasa convierte el superóxido en H_2O_2 (fig. 2-10). Reacciones químicas y enzimáticas adicionales producen una gama de sustancias químicas tóxicas a partir del H_2O_2, entre ellas el radical hidroxilo ($^{\bullet}OH$), hipoclorito (OCl^-) e hipobromito (OBr^-). Los neutrófilos son células de vida breve; mueren poco después de lograr una ronda de fagocitosis. Los neutrófilos destruidos son un componente importante del **pus** que se forma en algunas infecciones por bacterias extracelulares, que, de este modo, se conocen como **bacterias formadoras de pus** o **piógenas**. Por el contrario, los macrófagos tienen vida prolongada y siguen generando nuevos lisosomas. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen una deficiencia genética de oxidasa NADPH, lo que significa que los fagocitos no producen los derivados de oxígeno tóxicos característicos de la explosión respiratoria y, así, tienen menos capacidad para destruir microorganismos ingeridos y eliminar una infección. Las personas con este defecto son extraordinariamente susceptibles a infecciones bacterianas y micóticas, en especial durante la lactancia.

Los macrófagos pueden fagocitar patógenos y producir la explosión respiratoria de inmediato en el momento en que encuentran un microorganismo infeccioso, y esto puede ser suficiente para evitar que se establezca una infección. Durante el siglo XIX, el inmunólogo celular **Elie Metchnikoff** creía que la respuesta innata de los macrófagos abarcaba toda la defensa del hospedador y, de hecho, ahora está claro que los invertebrados, como la estrella de mar que estaba estu-

Enfermedad granulomatosa crónica

Fig. 2-10. La explosión respiratoria en macrófagos y en neutrófilos es causada por un incremento transitorio del consumo de oxígeno durante la producción de metabolitos de oxígeno microbicidas. La ingestión de microorganismos activa al fagocito para ensamblar la enzima de múltiples subunidades oxidasa de NADPH a partir de sus componentes. La enzima activa convierte el oxígeno molecular en el ion superóxido (O_2^-) y en otros radicales libres de oxígeno. A continuación, la dismutasa de superóxido (SOD) convierte al ion superóxido en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que puede matar microorganismos y también es convertido por otras enzimas y por reacciones químicas con iones ferrosos (Fe^{2+}) en hipoclorito (OCl^-) y en radical hidroxilo ($^{\bullet}OH$) microbicidas.


La enzima NADPH oxidasa está compuesta de varias subunidades
vacuola endocítica
gp22phox
gp91phox
p47phox
p67phox
Rac
p40phox
La NADPH oxidasa activada convierte moléculas de O_2 en el ion superóxido O_2^-
O_2^-
Una segunda enzima, la superóxido dismutasa, convierte al superóxido en peróxido de hidrógeno
H_2O_2
SOD
Las enzimas peroxidasa y el hierro convierten más al peróxido de hidrógeno en iones hipoclorito y radicales hidroxilo
OCl^-
$^{\bullet}OH$
peroxidasa
Fe^{2+}

diando, dependen por completo de la inmunidad innata para vencer la infección. Si bien esto no es el caso en seres humanos y otros vertebrados, la respuesta innata de macrófagos aún proporciona la primera línea de defensa que el microorganismo debe vencer para establecer una infección que pueda transmitirse a un nuevo hospedador.

Un dato clave que distingue entre microorganismos patógenos y no patógenos es su capacidad para vencer defensas inmunitarias innatas. Los patógenos han creado diversas estrategias para evitar la destrucción inmediata por macrófagos. Como se mencionó, muchas bacterias patógenas extracelulares se cubren a sí mismas con una cápsula de polisacárido gruesa que no es identificada por los receptores de los fagocitos. Otros patógenos, por ejemplo, las micobacterias, han adquirido por evolución maneras para crecer dentro de fagosomas de macrófagos al inhibir su acidificación y fusión con lisosomas. Sin esos recursos, un microorganismo debe entrar al cuerpo en números suficientes para simplemente superar las defensas innatas del hospedador inmediatas y para establecer un foco de infección.

Un segundo efecto importante de la interacción entre patógenos y macrófagos hísticos es la activación de macrófagos para liberar pequeñas proteínas llamadas citocinas y quimiocinas (citocinas quimioatrayentes) y otros mediadores químicos que establecen un estado de inflamación en el tejido y atraen neutrófilos y proteínas plasmáticas hacia el sitio de infección. Se cree que el patógeno induce la secreción de citocinas y quimiocinas mediante señales suministradas por medio de algunos de los receptores a los cuales se une, y más adelante se explica cómo ocurre esto en respuesta a lipopolisacárido bacteriano. Los receptores que señalan la presencia de patógenos e inducen citocinas también tienen otra función importante. Ésta es inducir la expresión de las llamadas moléculas coestimuladoras sobre macrófagos y sobre **células dendríticas**, otro tipo de células fagocíticas presente en los tejidos, lo que permite que estas células presentadoras de antígeno inicien una respuesta inmunitaria adaptativa (sección 1-7).

Las citocinas liberadas por macrófagos hacen una importante contribución tanto a la inflamación local como a otras respuestas innatas inducidas que ocurren durante los primeros días de una infección nueva. Estas respuestas innatas inducidas y la función de citocinas individuales se describen en la última parte de este capítulo. Sin embargo, dado que una respuesta inflamatoria por lo general se inicia en el transcurso de horas luego de infección o de herida, aquí se esboza cómo ocurre, y cómo contribuye a la defensa del hospedador.

2-5 El reconocimiento de patógenos y el daño de tejido inician una respuesta inflamatoria

La **inflamación** tiene tres funciones esenciales en el combate de la infección. La primera es suministrar moléculas y células efectoras adicionales a sitios de infección, para incrementar la destrucción de microorganismos invasores por los macrófagos de la primera línea de defensa. La segunda es inducir coagulación local de sangre, que proporciona una barrera física para la diseminación de la infección en el torrente sanguíneo. La tercera es promover la reparación de tejido lesionado, una función no inmunitaria que no se comentará más adelante. La inflamación en el sitio de infección se inicia por la respuesta de macrófagos a patógenos.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

Las **respuestas inflamatorias** se caracterizan desde el punto de vista operativo por dolor, enrojecimiento, aumento de la temperatura e hinchazón en el sitio de una infección, lo que refleja cuatro tipos de cambio en los vasos sanguíneos locales (fig. 2-11). El primero es un incremento del diámetro vascular, que da pie a aumento del flujo sanguíneo local, de ahí el incremento de temperatura y el enrojecimiento, y una reducción en la velocidad del flujo sanguíneo, en especial a lo largo de las paredes internas de vasos sanguíneos de pequeño calibre. El segundo cambio es que las células endoteliales que revisten al vaso sanguíneo se activan para expresar **moléculas de adhesión celular** que promueven la unión de leucocitos circulantes. La combinación de flujo sanguíneo reducido y moléculas

Deficiencia de adhesión de leucocitos

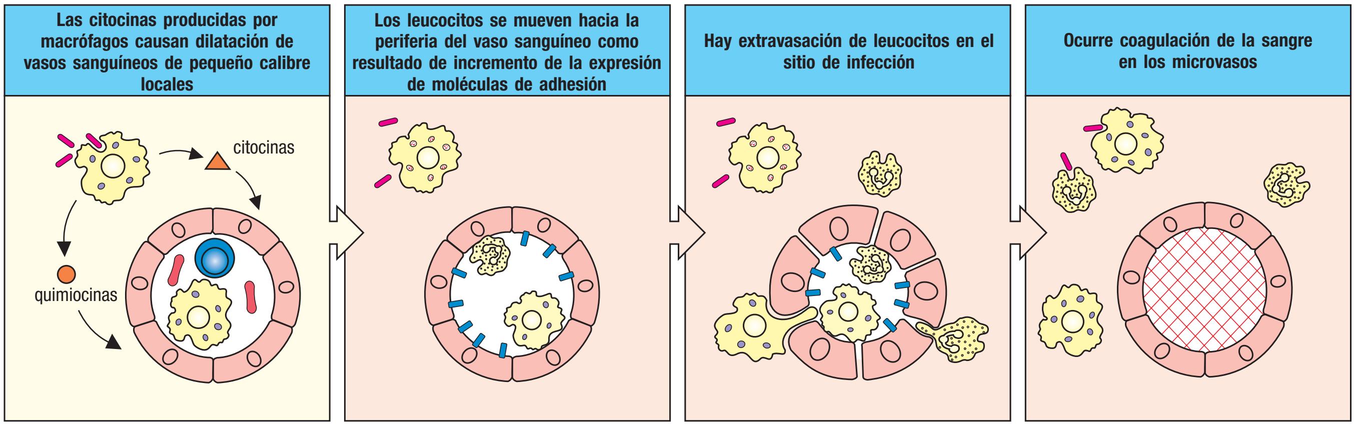

Las citocinas producidas por macrófagos causan dilatación de vasos sanguíneos de pequeño calibre locales
citocinas
quimiocinas
Los leucocitos se mueven hacia la periferia del vaso sanguíneo como resultado de incremento de la expresión de moléculas de adhesión
Hay extravasación de leucocitos en el sitio de infección
Ocurre coagulación de la sangre en los microvasos

Fig. 2-11. La infección estimula a los macrófagos para que liberen citocinas y quimiocinas que inician una respuesta inflamatoria. Las citocinas producidas por macrófagos hísticos en el sitio de infección causan dilatación de vasos sanguíneos de pequeño calibre locales y cambios en las células endoteliales de sus paredes. Estos cambios llevan al movimiento de leucocitos, como neutrófilos y monocitos, hacia afuera de los vasos sanguíneos (extravasación) y hacia el tejido infectado, guiados por quimiocinas producidas por los macrófagos activados. Los vasos sanguíneos también se hacen más permeables, lo que permite que haya escape de proteínas plasmáticas y de líquido hacia los tejidos. Juntos, estos cambios causan los signos inflamatorios característicos (calor, dolor, rubor y tumor) en el sitio de la infección.

de adhesión permite a los leucocitos fijarse al endotelio y migrar hacia los tejidos, un proceso conocido como **extravasación**. Todos estos cambios son iniciados por las citocinas y quimiocinas que se producen por macrófagos activados.

Una vez que ha empezado la inflamación, los primeros leucocitos atraídos hacia el sitio son neutrófilos. Éstos van seguidos por monocitos, que se diferencian hacia macrófagos hísticos (fig. 2-12). Los monocitos también tienen la capacidad para dar lugar a células dendríticas en los tejidos, dependiendo de las señales precisas que reciban desde su entorno; por ejemplo, el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) es una citocina que junto con la interleucina 4 (IL-4) inducen al monocito para que se diferencie hacia una célula dendrítica, mientras que el factor estimulador de granulocitos y macrófagos (M-CSF) es una citocina que induce la diferenciación hacia macrófagos.

En las etapas más tardías de la inflamación, también entran al sitio infectado otros leucocitos, como los eosinófilos (sección 1-3) y linfocitos. El tercer cambio importante en los vasos sanguíneos locales es un aumento de la permeabilidad vascular. De este modo, en lugar de estar estrechamente unidas entre sí, las células endoteliales que revisten las paredes del vaso sanguíneo se separan, lo que lleva a la salida de líquido y proteínas desde la sangre, y su acumulación local en el tejido. Esto explica la hinchazón o **edema**, y el dolor, así como la acumulación de proteínas plasmáticas que ayudan en la defensa del hospedador. Los cambios que ocu-

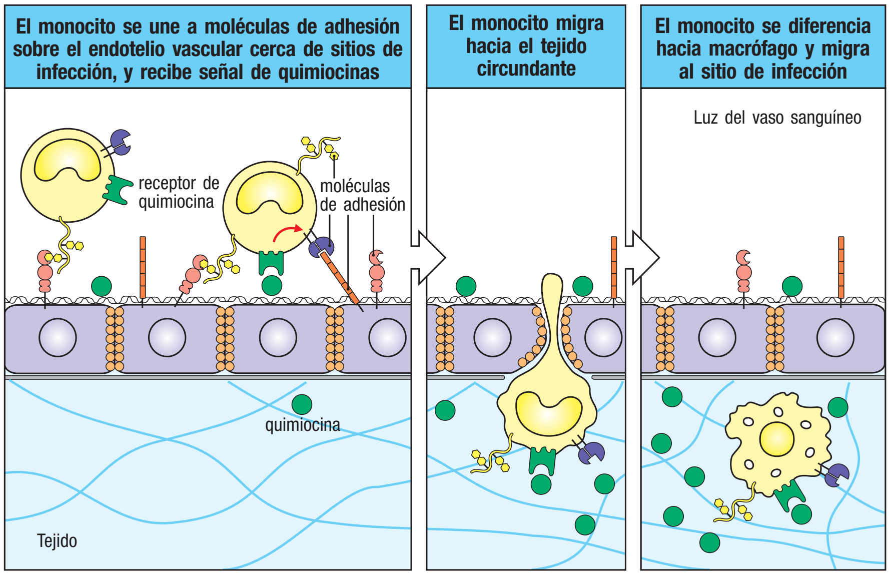

El monocito se une a moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular cerca de sitios de infección, y recibe señal de quimiocinas
receptor de quimiocina
moléculas de adhesión
quimiocina
Tejido
El monocito migra hacia el tejido circundante
El monocito se diferencia hacia macrófago y migra al sitio de infección
Luz del vaso sanguíneo

Fig. 2-12. Los monocitos circulantes en la sangre abandonan el torrente sanguíneo para migrar hacia sitios de infección e inflamación. Las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales de la pared del vaso sanguíneo primero capturan el monocito y hacen que se adhiera al endotelio vascular. A continuación las quimiocinas unidas a este endotelio emiten señales al monocito para que migre a través del endotelio hacia el tejido subyacente. El monocito, que ahora se diferencia en un macrófago, sigue migrando, bajo la influencia de quimiocinas liberadas durante respuestas inflamatorias, hacia el sitio de infección. Los monocitos que abandonan la sangre de esta manera también tienen la capacidad para diferenciarse en células dendríticas (que no se muestran), dependiendo de las señales que reciban desde su ambiente.

rren en el endotelio como resultado de inflamación se conocen en general como **activación endotelial**. El cuarto cambio, la coagulación en microvasos en el sitio de infección, evita la diseminación del patógeno por medio de la sangre.

Estos cambios se inducen por diversos mediadores inflamatorios liberados como consecuencia de la identificación de patógenos por macrófagos. Incluyen los mediadores lípidos de la inflamación **(prostaglandinas, leucotrienos** y **factor activador de plaquetas [PAF])** que son producidos con rapidez por macrófagos por medio de las vías enzimáticas que degradan fosfolípidos de membrana. Sus acciones van seguidas por las de las quimiocinas y citocinas sintetizadas y secretadas por macrófagos en respuesta a patógenos. Por ejemplo, la citocina **factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)** es un activador potente de células endoteliales.

Como se señala en la tercera parte de este capítulo, otra manera en la cual la identificación de patógenos desencadena con rapidez una respuesta inflamatoria es por medio de activación del complemento. Uno de los productos de división de la vía del complemento es un péptido llamado C5a, el cual es un mediador potente de la inflamación, con varias actividades. Además de incrementar la permeabilidad vascular e inducir la expresión de algunas moléculas de adhesión, actúa como un potente quimioatrayente para neutrófilos y monocitos. C5a también activa fagocitos y **células cebadas** locales (sección 1-3), que a su vez son estimulados para liberar sus gránulos que contienen la pequeña molécula inflamatoria histamina y la citocina TNF-α.

Si ha ocurrido herida, la lesión de los vasos sanguíneos desencadena de inmediato dos cascadas de enzimas protectoras. Una es el **sistema de cinina** de proteasas plasmáticas que se desencadena por daño de tejido para producir varios mediadores inflamatorios, entre ellos el péptido vasoactivo **bradicinina**. El sistema de cininas es un ejemplo de una cascada de proteasa, también conocida como una cascada de enzima desencadenada, en la cual las enzimas inicialmente se hallan en una forma inactiva o de **proenzima**. Después de que el sistema se inicia, una proteasa activa divide y activa a la siguiente proteasa en la serie, y así sucesivamente. La bradicinina causa un aumento de la permeabilidad vascular que promueve la entrada de proteínas plasmáticas hacia el sitio de lesión de tejidos. También causa dolor, y aunque es desagradable para la víctima, atrae la atención hacia el problema, y conduce a la inmovilización de la parte del cuerpo afectada, lo que ayuda a limitar la diseminación de la infección.

El **sistema de coagulación** es otra cascada de proteasa que se desencadena en la sangre luego de daño de vasos sanguíneos. Su activación conduce a la formación de un coágulo de fibrina, cuya función normal es prevenir la pérdida de sangre. No obstante, en lo que se refiere a la inmunidad innata, el coágulo físicamente impide la entrada de microorganismos infecciosos hacia el torrente sanguíneo. La cascada de cininas y la cascada de coagulación de la sangre también se desencadenan por células endoteliales activadas; de este modo, pueden tener funciones importantes en la respuesta inflamatoria a patógenos incluso si no ha ocurrido herida o lesión macroscópica de tejido. De esta manera, en el transcurso de minutos después de la penetración de tejidos por un patógeno, la respuesta inflamatoria causa entrada de proteínas y células que pueden controlar la infección. También forma una barrera física en la forma de coágulos para limitar la diseminación de infección, y hace al hospedador por completo consciente de la infección local.

Resumen

El cuerpo de mamíferos es susceptible a infección por muchos patógenos, que para causar enfermedad primero deben hacer contacto con el hospedador y luego establecer un foco de infección. Estos patógenos difieren mucho en sus estilos de vida, las estructuras de sus superficies, y sus mecanismos de patogenia, de modo que se necesita un grupo igual de diverso de respuestas defensivas por parte del sistema inmunitario del hospedador. La primera fase de la defensa del hospedador consta de los mecanismos que están presentes y listos para resistir a un invasor en cualquier momento. Las superficies epiteliales del cuerpo mantienen a los patógenos fuera y lo protegen contra la colonización, y contra virus y bacterias que entran al cuerpo por medio de interacciones de superficie celular especializadas. Sus mecanismos de defensa comprenden la prevención de adherencia de patógeno, y la secreción de enzimas antimicrobianas y péptidos. Las bacterias, los virus y los parásitos que superan estas barreras son enfrentados de inmediato por macrófagos hísticos equipados con receptores de superficie que pueden unirse a muchos tipos de patógeno y fagocitarlos. Esto, a su vez, lleva a una respuesta inflamatoria, que causa la acumulación de neutrófilos y macrófagos fagocíticos en el sitio de la infección, que ingieren a los microorganismos invasores y los destruyen.

Reconocimiento de patrones en el sistema inmunitario innato

Aunque dicho sistema carece de la especificidad fina de la inmunidad adaptativa que es necesaria para producir memoria inmunitaria, puede distinguir entre lo propio y lo extraño. Ya se comentó de qué manera ocurre esto en la respuesta de macrófagos a microbios patógenos. En esta parte del capítulo se describen con mayor detalle los receptores que activan la respuesta inmunitaria innata, incluso los que reconocen patógenos de modo directo y que emiten señales para una respuesta inmunitaria innata celular. Los patrones regulares de estructura molecular se encuentran en muchos microorganismos, no así en las células propias del cuerpo. Las proteínas que reconocen estas características ocurren como receptores sobre macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, y como moléculas secretadas. Sus características generales se contrastan con los receptores específicos para antígeno de la inmunidad adaptativa en la figura 2-13. A diferencia de los receptores de antígeno descritos en el capítulo 1, los receptores del sistema inmunitario innato no están distribuidos de manera clonal; en lugar de eso, hay un grupo dado de receptores sobre todas las células del mismo tipo de éstas. La unión de estos receptores a componentes de patógeno da lugar a respuestas muy rápidas, que se aplican sin el retraso impuesto por la necesidad de que linfocitos acti-

Característica del receptor	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Especificidad heredada en el genoma	Sí	No
Expresado por todas las células de un tipo particular (p. ej., macrófagos)	Sí	No
Desencadena respuesta inmediata	Sí	No
Reconoce clases amplias de patógenos	Sí	No
Interactúa con una gama de estructuras moleculares de un tipo dado	Sí	No
Codificado en múltiples segmentos de gen	No	Sí
Necesita reordenamiento de gen	No	Sí
Distribución clonal	No	Sí
Capaz de distinguir incluso entre estructuras moleculares estrechamente relacionadas	No	Sí

Fig. 2-13. Comparación de las características de las moléculas de reconocimiento de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. En el sistema inmunitario innato se utilizan receptores codificados por genes completos heredados por medio de la línea germinal. En cambio, en el sistema inmunitario adaptativo se usan receptores de antígeno codificados en segmentos génicos que se ensamblan en genes completos de receptores de células T y de células B durante el desarrollo de los linfocitos, un proceso que permite que cada célula individual exprese un receptor de especificidad única. Los receptores del sistema inmunitario innatos se despliegan de modo no clonal (esto es, por todas las células de un tipo celular determinado), mientras que los receptores de antígeno del sistema inmunitario adaptativo están distribuidos de manera clonal sobre linfocitos individuales y su progenie.

vados se dividan y diferencien durante el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa.

Los receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato tienen varias funciones. Muchos son receptores fagocíticos que estimulan la ingestión de los patógenos que reconocen. Algunos son receptores quimiotácticos, que guían células hacia sitios de infección. Una tercera función es inducir la producción de moléculas efectoras que contribuyen a las respuestas inducidas más tardías de inmunidad innata, y también a inducir proteínas que influyen sobre el inicio y la naturaleza de cualquier respuesta inmunitaria adaptativa subsiguiente. En esta parte del capítulo primero se exponen las propiedades de reconocimiento de algunos receptores que se unen de modo directo a patógenos. Después el capítulo se enfoca en un sistema de reconocimiento de patógeno y de señalización, antiguo desde el punto de vista evolutivo, mediado por receptores llamados receptores tipo *Toll*, que tiene una participación clave en la defensa contra infección en plantas, insectos adultos, y vertebrados, incluso mamíferos.

2-6 Receptores con especificidad para moléculas de patógeno reconocen modelos de motivos estructurales repetitivos

Los microorganismos típicamente portan patrones de repetición de estructura molecular sobre su superficie. Por ejemplo, las paredes celulares de bacterias grampositivas y gramnegativas están compuestas de una matriz de proteínas, carbohidratos y lípidos en una disposición repetitiva (fig. 2-14). Los ácidos lipoteicoicos de las paredes celulares de bacterias grampositivas, y el lipopolisacárido de la membrana externa de bacterias gramnegativas son, como se observará, importantes en el reconocimiento de bacterias por el sistema inmunitario innato. Otros componentes microbianos también tienen una estructura repetitiva. Los flagelos de bacterias están hechos de subunidades proteínicas repetidas, y el DNA bacteriano contiene repeticiones no metiladas del dinucleótido CpG. Los virus casi siempre expresan RNA bicatenario como parte de su ciclo de vida. Estas estructuras repetitivas se conocen en general como **patrones moleculares relacionados con patógeno (PAMP)**, y los receptores que los reconocen, como **receptores de reconocimiento de patrón (PRR)**.

Un receptor de ese tipo es la **lectina de unión a manosa (MBL),** que está presente como una proteína libre en el plasma sanguíneo. Como se comenta en la siguiente parte de este capítulo, puede iniciar la vía de la lectina de activación del complemento, pero aquí se revisa en forma breve como un buen ejemplo del reconocimiento de patrones moleculares. El reconocimiento de patógeno y la discriminación de lo propio por MBL se deben al reconocimiento de una orientación particular de ciertos residuos de azúcar, así como a su espaciamiento (fig. 2-15), que sólo está en microbios y no en las células hospedadoras. Una vez formado, el complejo de MBL-patógeno se une a fagocitos, sea por medio de interacciones con MBL o a través de los receptores para complemento de los fagocitos, que también se une al patógeno. El resultado es la fagocitosis y destrucción del patógeno (sección 2-4) y la inducción de otras respuestas celulares, como producción de quimiocinas. La cobertura de una partícula con proteínas que facilitan su fagocitosis se conoce como **opsonización**, y en este capítulo y en capítulos subsiguientes se presentan otros ejemplos de esta estrategia de defensa.

La MBL es un miembro de la familia de proteínas colectinas, así llamada porque contiene dominios tanto parecidos a colágeno como de lectina (unión a azúcar). Otros miembros de esta familia son las **proteínas surfactantes A** y **D (SP-A** y **SP-D)** que están presentes en el líquido que baña las superficies epiteliales de los pulmones. Ahí se unen a la superficie de patógenos y los cubren, lo que los hace más susceptibles a fagocitosis por macrófagos que han dejado los tejidos subepiteliales para entrar a los alvéolos de los pulmones.

Los fagocitos también están equipados con varios receptores de superficie celular que reconocen de manera directa superficies de patógenos. Entre éstos se encuentra el **receptor de manosa de macrófago** (fig. 2-8). Este receptor es una

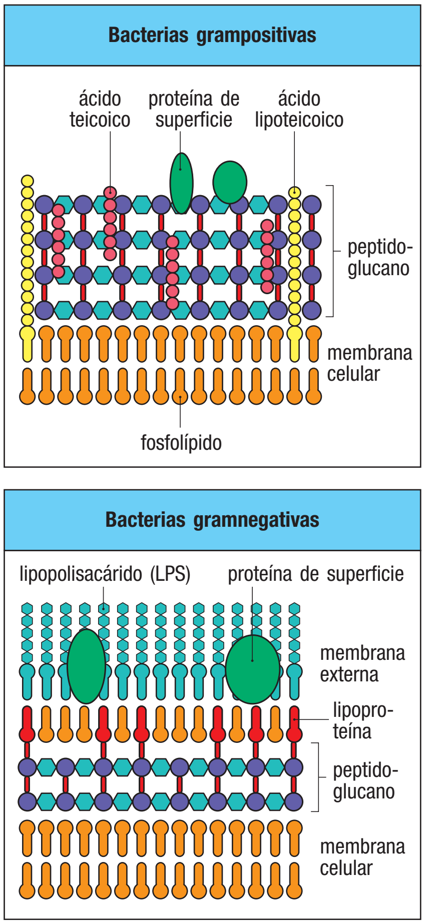


Fig. 2-14. Organización de las paredes celulares de bacterias grampositivas y gramnegativas. Las bacterias grampositivas (panel superior) tienen una pared celular compuesta por una capa externa de una matriz repetitiva de moléculas de peptidoglucano en la cual la *N*-acetilglucosamina (hexágonos de color azul claro) y el ácido *N*-acetilmurámico (círculos de color púrpura) repetitivos están unidos mediante puentes peptídicos y forman una red tridimensional extensa. Las proteínas de superficie bacteriana y otras moléculas, como el ácido teicoico, están embebidas dentro de esta capa de peptidoglucano y los ácidos lipoteicoicos enlazan la capa de peptidoglucano a la membrana celular bacteriana en sí. La pared celular de bacterias gramnegativas (panel inferior) está compuesta por una matriz delgada interna de peptidoglucano y una membrana lipídica externa, en la cual hay embebidas proteínas y el lipopolisacárido (LPS) característico de las bacterias gramnegativas.

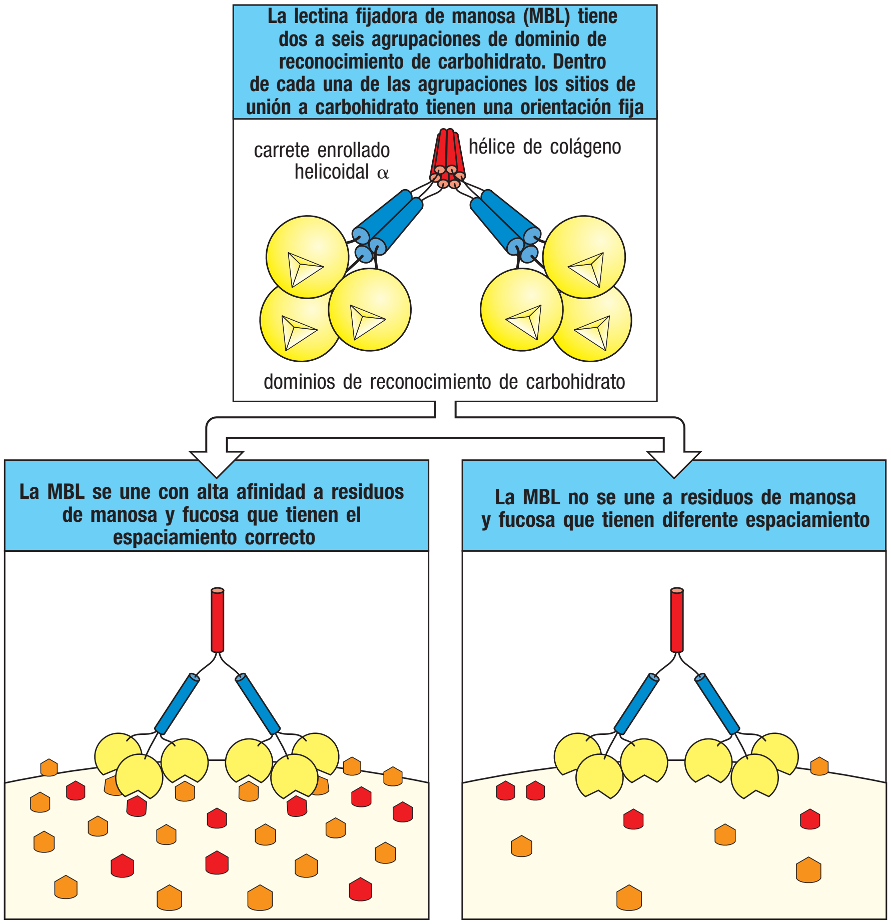

La lectina fijadora de manosa (MBL) tiene dos a seis agrupaciones de dominio de reconocimiento de carbohidrato. Dentro de cada una de las agrupaciones los sitios de unión a carbohidrato tienen una orientación fija
carrete enrollado helicoidal α
hélice de colágeno
dominios de reconocimiento de carbohidrato
La MBL se une con alta afinidad a residuos de manosa y fucosa que tienen el espaciamiento correcto
La MBL no se une a residuos de manosa y fucosa que tienen diferente espaciamiento

Fig. 2-15. La lectina fijadora de manosa reconoce superficies bacterianas por su espaciamiento particular de residuos de carbohidrato. La proteína plasmática lectina fijadora de manosa (MBL) forma parte del sistema de reconocimiento de patógenos de la inmunidad innata. Se une a ciertas superficies bacterianas que exhiben una disposición espacial particular de residuos de manosa o de fucosa. La presencia de estos residuos por sí sola no basta para asegurar la unión; la orientación de los sitios de unión en la MBL es fija, y sólo si los residuos de manosa y de fucosa tienen el espaciamiento correcto, la MBL podrá unirse. Una vez cubiertas con MBL, las bacterias son más susceptibles a la fagocitosis.

lectina de tipo C (dependiente de calcio) unida a la célula que se une a ciertos azúcares que se encuentran sobre la superficie de muchas bacterias y algunos virus, entre ellos el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sus propiedades de reconocimiento son muy similares a las de la MBL (fig. 2-15) y, al igual que esa proteína, es una molécula con múltiples puntas, con varios dominios de reconocimiento de carbohidrato. Como quiera que sea, debido a su receptor de superficie celular transmembrana, puede funcionar de modo directo como un receptor fagocítico.

Un segundo grupo de **receptores fagocíticos**, reconocen diversos polímeros aniónicos y lipoproteínas de baja densidad acetiladas. Estos receptores son un grupo de moléculas heterogéneo desde el punto de vista estructural; existen en al menos seis formas moleculares. Algunos receptores fagocíticos reconocen estructuras protegidas por ácido siálico sobre células hospedadoras normales. Hay otros blancos de reconocimiento, muchos de los cuales aún necesitan caracterizarse.

No todos los receptores que reconocen moléculas específicas para patógeno son receptores fagocíticos. Los polipéptidos bacterianos típicamente empiezan con un residuo metionina formilado, y el receptor fMet-Leu-Phe (fMLP) sobre macrófagos y neutrófilos une a estos péptidos *N*-formilados. Este es un receptor quimiotáctico, y su ligadura guía a los neutrófilos hacia un sitio de infección. La unión de patógenos a algunos receptores sobre la superficie de los macrófagos estimula la fagocitosis y también envía señales a la célula que desencadenan las respuestas inducidas de la inmunidad innata, como se describe más adelante en este capítulo. La estimulación de ciertos receptores por productos de patógenos también conduce a los macrófagos y a las células dendríticas a producir el despliegue de superficie celular de moléculas coestimuladoras que les permite actuar como células presentadoras de antígeno a linfocitos T, e iniciar una respuesta inmunitaria adaptativa. La

Reconocimiento inmunitario innato por receptores tipo Toll

Receptor tipo Toll	Ligando
Heterodímero TLR-1:TLR-2	Peptidoglucano Lipoproteínas Lipoarabinomanano (micobacterias) GPI (*T. cruzi*) Zimosán (levadura)
Heterodímero TLR-2:TLR-6	
TLR-3	dsRNA
Dímero TLR-4 (más MD-2 y CD14)	LPS (bacterias gramnegativas) Ácidos lipoteicoicos (bacterias grampositivas)
TLR-5	Flagelina
TLR-7	ssRNA
TLR-8	Oligonucleótidos con alto contenido de G
TLR-9	CpG DNA no metilado

Fig. 2-16. Reconocimiento inmunitario innato por receptores de tipo *Toll*. Cada uno de los TLR de especificidad conocida reconoce uno o más patrones moleculares microbianos, por lo general por interacción directa con moléculas sobre la superficie del patógeno. Aunque algunas proteínas de receptor de tipo *Toll* forman heterodímeros (p. ej., TLR-1:TLR-2), esto no es la regla; por ejemplo, el TLR-4 sólo puede formar homodímeros. GPI, glucosilfosfatidilinositol; *T. cruzi,* el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi;* dsRNA, RNA bicatenario; ssRNA, RNA monocatenario.

vía de activación mejor definida de este tipo se desencadena por medio de una familia de receptores transmembrana conservados desde el punto de vista evolutivo, llamados los receptores tipo *Toll* que parecen funcionar de manera exclusiva como receptores emisores de señales, los cuales se describen a continuación.

2-7 Los receptores tipo *Toll* son receptores de señalización que distinguen entre tipos de patógenos y ayudan a dirigir una respuesta inmunitaria apropiada

Los **receptores tipo *Toll* (TLR)** de mamíferos pertenecen a un sistema de reconocimiento y de señalización antiguo desde el punto de vista evolutivo, originalmente descubierto como resultado de su participación en el desarrollo embrionario en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster.* Después se encontró que participa en la defensa contra infecciones bacterianas y micóticas en el insecto adulto, y ahora se sabe que tiene una participación clave en la respuesta a la infección en plantas, insectos adultos, y vertebrados, incluso mamíferos. El receptor que media estas funciones en *Drosophila* se conoce como *Toll*; por ende, las proteínas homólogas en mamíferos y otros animales se conocen como los receptores tipo *Toll*.

Hay 10 genes *TLR* expresados en ratones y seres humanos, y cada una de las 10 proteínas que producen se dedica a reconocer un grupo distinto de patrones moleculares que no se encuentran en vertebrados normales. Estos modelos son característicos de componentes de microorganismos patógenos en una u otra etapa de infección. Dado que sólo hay 10 genes *TLR* funcionales, los receptores tipo *Toll* tienen especificidad limitada en comparación con los receptores de antígeno del sistema inmunitario adaptativo, y han evolucionado para reconocer ciertos patrones moleculares relacionados con microbios. De cualquier modo, aunque la diversidad de los receptores tipo *Toll* es limitada, pueden reconocer elementos de casi todos los microbios patógenos (fig. 2-16).

Algunos TLR de mamífero actúan como receptores de superficie celular, mientras que otros actúan dentro de la célula y están localizados en las membranas de endosomas, donde detectan patógenos y componentes de los mismos llevados hacia la célula mediante endocitosis o macropinocitosis (fig. 2-17). Un importante receptor tipo *Toll* en la respuesta a infecciones bacterianas comunes es el **TLR-4** sobre macrófagos, que señala la presencia de lipopolisacárido bacteriano mediante asociación con CD14, el receptor de macrófago para lipopolisacárido, y una proteína celular adicional, MD-2. El TLR-4 también participa en la respuesta inmunitaria para al menos un virus, el virus sincitial respiratorio, aunque en este caso aún se desconoce la naturaleza exacta del ligando estimulador. Otro receptor tipo *Toll* de mamífero, **TLR-2**, señala la presencia de un grupo diferente de constituyentes microbianos, que incluyen el ácido lipoteicoico (LTA) de bacterias grampositivas, y lipoproteínas de bacterias gramnegativas, aunque no se sabe de qué modo los reconoce. Las respuestas de células a la estimulación de los diversos TLR se dirigen a afrontar un tipo particular de patógeno presente. Por ejemplo, la estimulación de **TLR-3** por RNA bicatenario derivado de virus da pie a la producción de una citocina antiviral, el interferón, como se comenta con mayor detalle más

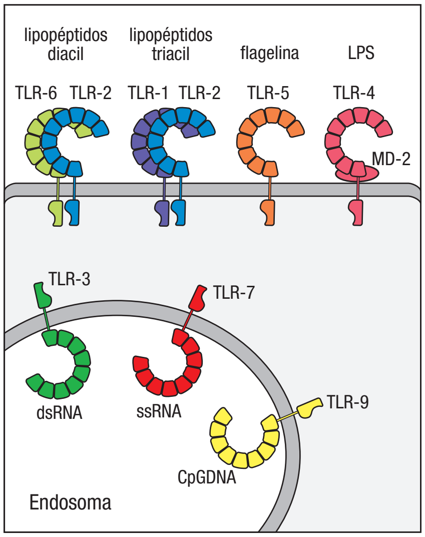


Fig. 2-17. Localizaciones celulares de los receptores de tipo *Toll* de mamíferos. Algunos TLR se localizan sobre la superficie de células dendríticas y de macrófagos, donde tienen la capacidad de detectar moléculas de patógenos extracelulares. Se cree que los TLR actúan como dímeros; sólo los que forman heterodímeros se muestran en forma dimérica en esta figura. El resto actúa como homodímeros. Los TLR localizados dentro de las células, en la pared del endosoma, pueden reconocer componentes microbianos, como DNA, que sólo son accesibles después de que el microbio se ha desintegrado. Los péptidos diacil y triacil reconocidos por los receptores heterodiméricos TLR-6:TLR-2 y TLR-1:TLR-2, respectivamente, derivan del ácido lipoteicoico de paredes celulares de bacterias grampositivas y de las lipoproteínas de la superficie de bacterias gramnegativas.

adelante en este capítulo. TLR-4 y TLR-2 inducen señales similares pero distintas, como se muestra por las diferentes respuestas originadas por la señalización de lipopolisacárido por medio de TLR-4, y la señalización de LTA por medio de TLR-2; por ejemplo, la producción de TNF-α es inducida por LTA y el lipopolisacárido, el cual también es capaz de inducir la producción de interferón (IFN)-β.

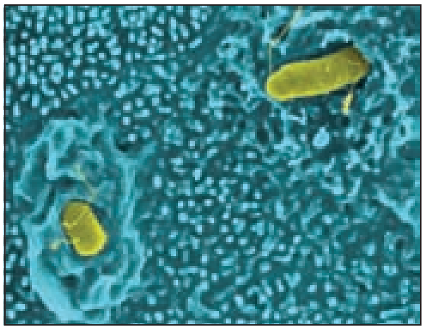


Fig. 2-18. Ciertos patógenos pueden invadir directamente a través del epitelio intestinal u otros epitelios internos. En el caso de *Salmonella typhi,* agente etiológico de la tifoidea, que se muestra aquí en el proceso de migración a través del epitelio intestinal, las proteínas flagelina de los flagelos bacterianos son reconocidas por los TLR sobre macrófagos y células dendríticas en los tejidos subyacentes. Esto desencadena una respuesta innata que ayuda a controlar la infección. Fotografía cortesía de J. Galan.

2-8 Los efectos del lipopolisacárido bacteriano sobre macrófagos están mediados por unión de CD14 a TLR-4

El **lipopolisacárido bacteriano (LPS)** es un componente de la pared celular de bacterias gramnegativas, como *Salmonella,* que desde hace mucho tiempo se ha sabido que induce una reacción en el hospedador infectado. La inyección sistémica de LPS causa un colapso de los sistemas circulatorio y respiratorio, un trastorno conocido como **choque**. Estos efectos notorios del LPS se observan en seres humanos como **choque séptico**, el cual es causado por la secreción excesiva de citocinas, en particular de TNF-α, como resultado de una infección bacteriana sistémica no controlada, o **septicemia**. La patogenia del choque séptico se comenta más adelante en este capítulo, y se muestra que es una consecuencia indeseable de las mismas acciones efectoras del TNF-α que son importantes para contener infecciones locales. El LPS actúa por medio del TLR-4, y los beneficios de la señalización de TLR-4 se ilustran con claridad mediante ratones mutantes que carecen de la función de TLR-4: aunque son resistentes al choque séptico, son muy sensibles a microorganismos patógenos que portan LPS, como *Salmonella typhimurium,* un microorganismo patógeno natural de ratones.

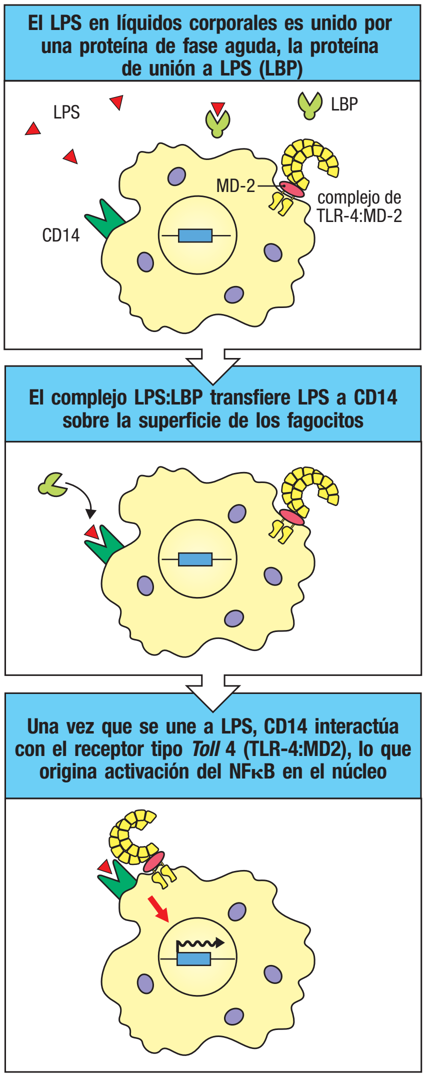
Se observan los mismos principios en seres humanos infectados por *Salmonella typhi,* la causa de la fiebre tifoidea. Esta bacteria invade a través de las mucosas (fig. 2-18) pero puede ser reconocida por macrófagos y otras células fagocíticas innatas porque expresa LPS y flagelina, que le permite activar dos TLR de superficie celular, TLR-4 y **TLR-5** (fig. 2-16), lo que lleva a la producción de TNF-α. De esta manera, la infección sistémica por *S. typhi* puede causar choque sistémico en seres humanos mediante el mismo mecanismo provocado por *S. typhimurium* en ratones, al inducir una producción sistémica de TNF-α.

Aun así, *S. typhi,* en común con muchas bacterias patógenas, tiene lo que se llama un sistema de secreción tipo III, un microhomólogo de una jeringa, que permite a la bacteria secretar moléculas de modo directo a través de la membrana celular de células de mamíferos y hacia el citosol. Al usar su sistema de secreción tipo III, *S. typhi* tiene la capacidad para transferir hacia el citosol del macrófago moléculas de proteasa que inhiben la vía de señalización que conduce a la producción de TNF-α; este puede ser un mecanismo adquirido por la bacteria con la evolución para hacer menos eficaz la respuesta inmunitaria innata.

TLR-4 solo no puede reconocer LPS; se necesitan otras dos proteínas de superficie celular, CD14 y MD-2. CD14 se une a LPS y se cree que el complejo de CD14:LPS es el ligando real de TLR-4, pese a que su relación directa con TLR-4 no se ha demostrado. MD-2 inicialmente se une a TLR-4 dentro de la célula, y es necesario para la dirección correcta de TLR-4 hacia la superficie y su reconocimiento de LPS. Cuando el complejo de TLR-4:MD-2 interactúa con LPS unido a CD14, esto envía una señal al núcleo de la célula que activa el factor de transcripción **NFκB** (fig. 2-19). En el capítulo 6 se describen con mayor detalle las vías de señalización usadas por TLR.

Deficiencia de cinasa relacionada con receptor de interleucina

Esta vía de señalización de NFκB se descubrió primero como la vía usada por el receptor *Toll* para determinar el patron corporal dorsoventral durante la embriogénesis en la mosca de la fruta, y a menudo se denomina la vía *Toll*. En la mosca adulta la misma vía lleva a la formación de péptidos antimicrobianos en respuesta a infección. En esencia, todos los TLR usan la misma vía de señalización en su inducción de respuestas inmunitarias innatas en vertebrados, y las plantas utlizan una vía similar en su defensa contra virus y otros patógenos de plantas. De esta manera, la vía *Toll* es una antigua vía de señalización que parece usarse en la inmunidad innata en casi todos los organismos multicelulares, si no es que en todos.



El LPS en líquidos corporales es unido por una proteína de fase aguda, la proteína de unión a LPS (LBP)

El complejo LPS:LBP transfiere LPS a CD14 sobre la superficie de los fagocitos

Una vez que se une a LPS, CD14 interactúa con el receptor tipo *Toll* 4 (TLR-4:MD2), lo que origina activación del NFκB en el núcleo

Fig. 2-19. El lipopolisacárido bacteriano emite señales por medio del receptor de tipo *Toll* TLR-4 para activar el factor de transcripción NFκB. En el plasma, el LPS se une mediante la proteína de unión a LPS (LBP) soluble, que después carga su LPS unido sobre la proteína de membrana periférica atada a glucosilfosfatidilinositol (GPI), CD14. A continuación este complejo LPS:CD14 activa al TLR-4, que forma complejos con la proteína MD-2, para emitir señales hacia el núcleo, lo que activa el factor de transcripción NFκB, que a su vez activa a genes que codifican proteínas involucradas en la defensa contra infecciones.

2-9 Las proteínas NOD actúan como detectores intracelulares de infección bacteriana

Los TLR están localizados en membranas celulares, sobre la superficie de la célula o en vesículas intracelulares. Otras proteínas, que comparten características de sus dominios de unión a ligando con los TLR, están presentes en el citosol de la célula, y tienen la capacidad para unirse a productos microbianos y activar NFκB, lo que inicia los mismos procesos inflamatorios que los TLR (fig. 2-20). Estas proteínas se llaman **NOD1** y **NOD2**, porque además de un dominio de unión a ligando, contienen un dominio de oligomerización de unión a nucleótido (NOD). Asimismo, contienen dominios de proteína que reclutan caspasas, una familia de proteasas intracelulares, de modo que los genes que codifican para las proteínas NOD se denominan como miembros de la familia de genes CARD: NOD1 es codificado por *CARD4,* y NOD2 por *CARD15.*

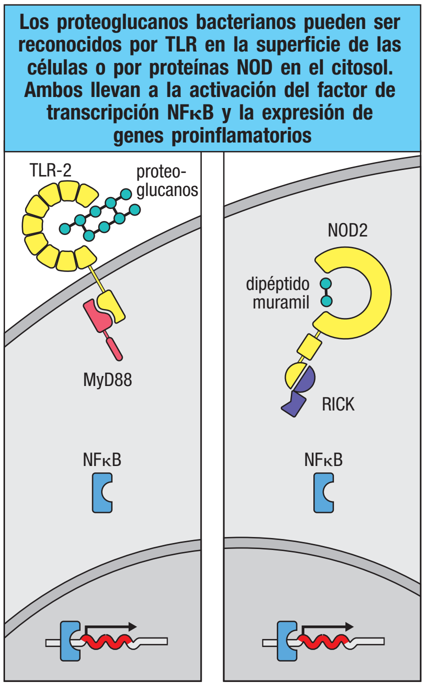
Las proteínas NOD reconocen fragmentos de proteoglucanos de pared celular bacteriana, NOD1 se une al ácido γ-glutamil diaminopimélico (iE-DAP), un producto de desintegración de proteoglucanos de bacterias gramnegativas, mientras que NOD2 se une al dipéptido muramil, presente en los proteoglucanos de bacterias tanto grampositivas como gramnegativas. De esta manera, NOD2 tiene la capacidad para actuar como un detector general de infección bacteriana, mientras que NOD1 se restringe más a detectar la presencia de bacterias gramnegativas. Conforme a esta función, las proteínas NOD se expresan en células que están expuestas de modo sistemático a bacterias, en células epiteliales que forman la barrera que las bacterias deben cruzar para establecer una infección en el cuerpo, y en los macrófagos y las células dendríticas que ingieren bacterias que han logrado entrar al cuerpo. Puesto que los macrófagos y las células dendríticas también expresan TLR que pueden reconocer proteoglucanos bacterianos, en estas células las señales provenientes de NOD1 y NOD2 actúan además de las señales provenientes de los TLR. En las células epiteliales, la expresión de TLR es débil o nula, y en las células NOD1 es un activador importante de la respuesta inmunitaria innata. NOD2 parece tener una función más especializada; se expresa fuertemente en las células de Paneth del intestino, donde induce la expresión de péptidos antimicrobianos potentes, las defensinas α.

2-10 La activación de receptores tipo *Toll* y proteínas NOD desencadena la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y la expresión de moléculas coestimuladoras

En seres humanos y en todos los otros vertebrados estudiados, la activación del NFκB mediante las vías *Toll* y NOD lleva a la producción de varios mediadores de inmunidad innata importantes, como citocinas (fig. 2-21) y quimiocinas (fig. 2-46). (En los Apéndices III y IV se proporciona una lista detallada de estos mediadores importantes.) La vía también conduce a la expresión de superficie celular de **moléculas coestimuladoras** esenciales para la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas. Los macrófagos y las células dendríticas hísticas producen estas proteínas llamadas **B7.1 (CD80)** y **B7.2 (CD86)**, en respuesta a la señalización de LPS y por medio del TLR-4 (fig. 2-22). Estas proteínas, junto con los péptidos microbianos antigénicos presentados por proteínas del MHC de clase II sobre células dendríticas y macrófagos (sección 1-18), son las que activan a las células T CD4 indiferenciadas (fig. 2-23). Estas células, a su vez, se necesitan para iniciar casi todas las respuestas inmunitarias adaptativas. Para encontrar una célula T CD4 indiferenciada, la célula dendrítica presentadora de antígeno debe migrar hacia un ganglio linfático cercano a través del cual pasan células T indiferenciadas circulantes, y esta emigración es estimulada por citocinas como TNF-α, que también son inducidas mediante señalización por medio de TLR-4. De esta manera, la activación de la inmunidad adaptativa depende de moléculas inducidas como una consecuencia del reconocimiento inmunitario innato de patógenos.

Sustancias como el LPS que inducen actividad coestimuladora se han usado durante años en mezclas que se coinyectan con antígenos proteínicos para incre-

Fig. 2-20. Las proteínas intracelulares y las unidas a la membrana actúan como sensores de bacterias, al identificar proteoglucanos bacterianos y al activar al NFκB para inducir la expresión de genes proinflamatorios. Los TLR ubicados en la superficie celular tienen la capacidad de unirse a componentes microbianos. En el caso del TLR-2, éstos son proteoglucanos de la pared celular bacteriana. La unión de proteoglucanos bacterianos al TLR-2 se señala a la célula por medio de la proteína adaptadora MyD88, lo que provoca la activación del factor de transcripción NFκB y su translocación hacia el núcleo para inducir la expresión de genes proinflamatorios. La degradación de proteoglucanos bacterianos produce el dipéptido muramil, el ligando para el detector intracelular de componentes bacterianos, NOD2. Por medio de la proteincinasa adaptadora RICK (cinasa de serina-treonina que interactúa con receptor), el NOD2 puede activar al NFκB, lo que induce a los mismos genes proinflamatorios que el TLR-2.


Los proteoglucanos bacterianos pueden ser reconocidos por TLR en la superficie de las células o por proteínas NOD en el citosol. Ambos llevan a la activación del factor de transcripción NFκB y la expresión de genes proinflamatorios

mentar su inmunogenicidad. Estas sustancias se conocen como **adyuvantes** (Apéndice I, sección A-4), y se encontró empíricamente que los mejores adyuvantes contenían componentes microbianos. Una gama de componentes microbianos (fig. 2-16) puede inducir a los macrófagos y las células dendríticas de tejidos para que expresen moléculas coestimuladoras y citocinas. El perfil exacto de citocinas producidas por el macrófago o la célula dendrítica varía de acuerdo con los receptores estimulados y, como se comenta en los capítulos 8 y 10, las citocinas secretadas a su vez influyen sobre el carácter funcional de la respuesta inmunitaria adaptativa que se desarrolla. De este modo, la capacidad del sistema inmunitario innato para distinguir entre diferentes tipos de patógeno se usa para asegurar un tipo apropiado de respuesta inmunitaria adaptativa.

Resumen

En el sistema inmunitario innato se utilizan diversos receptores para reconocer patógenos y mostrar respuesta a los mismos. Los que reconocen superficies de patógeno de manera directa a menudo se unen a patrones repetitivos, por ejemplo, radicales de carbohidratos o lípidos, que son características de superficies microbianas pero que no se encuentran en las células hospedadoras. Algunos de estos

Citocinas secretadas por macrófagos y células dendríticas

Citocina	Principal productor	Actúa sobre	Efecto
IL-1	Macrófagos Queratinocitos	Linfocitos	Aumenta respuestas
		Hígado	Induce secreción de proteína de fase aguda
IL-6	Macrófagos Células dendríticas	Linfocitos	Incrementa respuestas
		Hígado	Induce secreción de proteína de fase aguda
CXCL8 (IL-8)	Macrófagos Células dendríticas	Fagocitos	Quimioatrayente para neutrófilos
IL-12	Macrófagos Células dendríticas	Células T indiferenciadas	Desvía la respuesta inmunitaria hacia T_H1, proinflamatoria, secreción de citocina
TNF-α	Macrófagos Células dendríticas	Endotelio vascular	Induce cambios en el endotelio vascular (expresión de moléculas de adhesión celular [E-selectina y P-selectina], cambios de uniones de célula a célula con aumento de pérdida de líquido, coagulación local de sangre)

Fig. 2-21. Entre las citocinas importantes secretadas por macrófagos en respuesta a productos bacterianos se encuentran la IL-1β, la IL-6, la CXCL8, la IL-12 y el TNF-α. El TNF-α es un inductor de respuesta inflamatoria local que ayuda a contener infecciones; también tiene efectos sistémicos, muchos de los cuales son perjudiciales (sección 2-27). La quimiocina CXCL8 también participa en la respuesta inflamatoria local; ayuda a atraer neutrófilos hacia el sitio de infección. La IL-1β, la IL-6 y el TNF-α tienen una participación crucial en la inducción de la respuesta de fase aguda en el hígado (sección 2-28) e inducen fiebre, que favorece de varios modos la defensa eficaz del hospedador. La IL-12 activa a los linfocitos citolíticos naturales (NK) de la respuesta inmunitaria innata y favorece la diferenciación de células T CD4 en el subgrupo T_H1 durante una respuesta inmunitaria adaptativa.

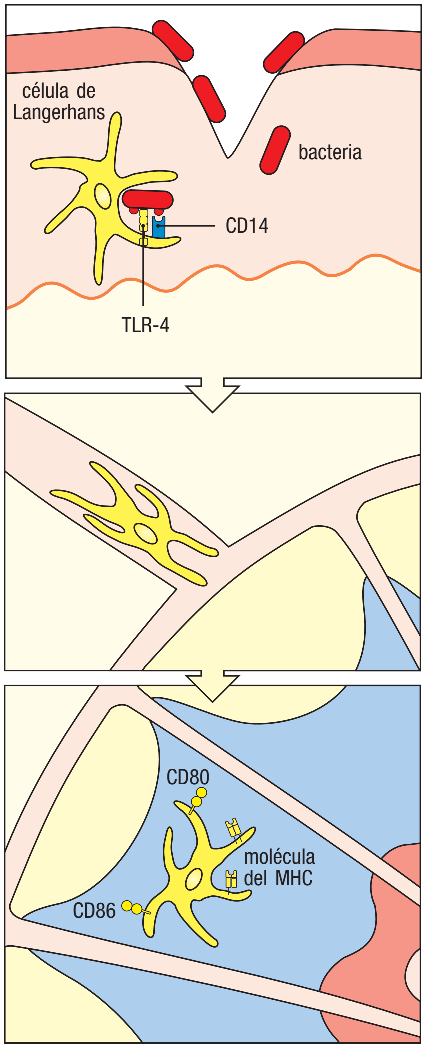

célula de Langerhans
bacteria
CD14
TLR-4
CD80
molécula del MHC
CD86

Fig. 2-22. El LPS bacteriano induce cambios en células de Langerhans; las estimula para que migren e inicien la activación de células T CD4. Las células de Langerhans son células dendríticas inmaduras que residen en la piel. Durante una infección bacteriana, son activadas por LPS a través de la vía de señalización de TLR. Esto induce dos tipos de cambios en ellas. El primero es un cambio de la conducta y de la localización. Del estado de reposo en la piel, las células de Langerhans se convierten en células migratorias activadas en los vasos linfáticos aferentes, y finalmente en células dendríticas por completo maduras en los ganglios linfáticos regionales. El segundo es una alteración espectacular de sus moléculas de superficie celular. Las células de Langerhans en reposo en la piel son muy fagocíticas y macropinocíticas, pero carecen de la capacidad de activar linfocitos T. Las células dendríticas maduras en los ganglios linfáticos han perdido la capacidad para ingerir antígenos, pero adquieren la capacidad de estimular células T. Esto se debe a un incremento del número de moléculas del MHC sobre su superficie y a la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2).

receptores, como el receptor de manosa de macrófagos, estimulan de modo directo la fagocitosis, mientras que otros se producen como moléculas secretadas que promueven la fagocitosis de patógenos mediante opsonización o mediante la activación del complemento, como se describe en la siguiente parte de este capítulo. Los receptores del sistema inmunitario innato que reconocen patógenos también tienen importancia en la señalización para las respuestas innatas inducidas que se encargan de la inflamación local, el reclutamiento de nuevas células efectoras, la contención de infección local, y el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa. Esas señales pueden transmitirse por medio de una familia de receptores de señalización, conocida como los receptores tipo *Toll* (TLR), que se han conservado mucho a través del tiempo evolutivo, y sirven para activar la defensa del hospedador por medio de una vía de señalización que opera en casi todos los organismos multicelulares. En vertebrados, los TLR también tienen una función clave en permitir el inicio de inmunidad adaptativa. El TLR-4 detecta bacterias gramnegativas por medio de su relación con la proteína de membrana periférica CD14, que es un receptor para LPS bacteriano. Los otros TLR muestran respuesta a otros patrones moleculares que se encuentran sobre patógenos o dentro de los mismos. Los TLR activan el factor de transcripción NFκB, que después induce la transcripción de diversos genes, aun los que codifican para las citocinas, quimiocinas, y moléculas coestimuladoras que tienen funciones esenciales en la dirección de la evolución de la respuesta inmunitaria adaptativa más tarde durante la infección. Mientras que los TLR reconocen la presencia de bacterias y otros microbios fuera de la célula, las proteínas citosólicas, las proteínas NOD, detectan productos bacterianos similares dentro del citoplasma de la célula y activan la misma vía del NFκB.

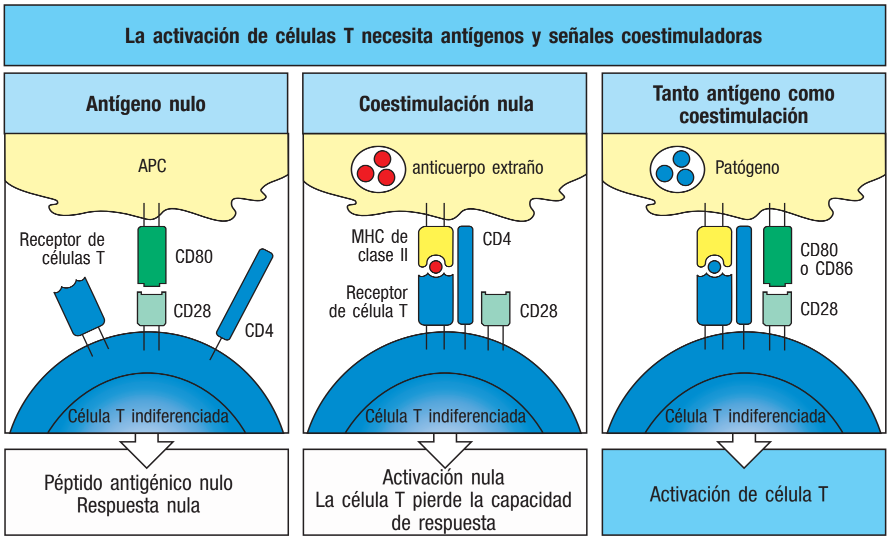

La activación de células T necesita antígenos y señales coestimuladoras
Antígeno nulo
APC
Receptor de células T
CD80
CD28
CD4
Célula T indiferenciada
Péptido antigénico nulo
Respuesta nula
Coestimulación nula
anticuerpo extraño
MHC de clase II
CD4
Receptor de célula T
CD28
Célula T indiferenciada
Activación nula
La célula T pierde la capacidad de respuesta
Tanto antígeno como coestimulación
Patógeno
CD80 o CD86
CD28
Célula T indiferenciada
Activación de célula T

Fig. 2-23. Para que las células T indiferenciadas sean activadas por antígenos, éstos deben ser expuestos a ellas por células presentadoras de antígenos activadas que también expresen moléculas coestimuladoras. El antígeno es reconocido por el receptor de célula T en forma de un péptido unido a una molécula del MHC sobre una célula presentadora de antígeno (APC), como un macrófago o una célula dendrítica. Sin embargo, la célula T sólo se activa si la célula presentadora de antígeno también expresa las moléculas coestimuladoras CD80 o CD86.

El sistema de complemento y la inmunidad innata

El **complemento** fue descubierto por **Jules Bordet** hace muchos años como un componente, lábil al calor, del plasma normal, que aumenta la opsonización y la destrucción de bacterias por anticuerpos. Se dijo que esta actividad "complementa" la actividad antibacteriana de anticuerpos, de ahí el nombre. Aun cuando se descubrió por primera vez como un extremo efector de la respuesta de anticuerpos, el complemento también puede activarse en etapas tempranas de infección en ausencia de anticuerpos. De hecho, ahora parece claro que el complemento evolucionó primero como parte del sistema inmunitario innato, donde aún tiene una importante función en cubrir a patógenos y facilitar su destrucción.

2-11 El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que se activa por la presencia de patógenos

El **sistema de complemento** consta de un gran número de proteínas plasmáticas que interactúan entre sí tanto para opsonizar patógenos como para inducir la serie de respuestas inflamatorias que ayudan a combatir una infección. Una característica del sistema es que varias proteínas del complemento son proteasas que sólo quedan activadas luego de división, generalmente por otra proteasa específica. En su forma inactiva, esas enzimas se llaman proenzimas o **zimógenos**, y se encontraron por vez primera en el intestino. Por ejemplo, la enzima digestiva pepsina, se almacena dentro de células y se secreta como un precursor inactivo, el pepsinógeno, que sólo se divide hacia pepsina en el ambiente ácido del estómago. La ventaja para el hospedador de no ser autodigerido es obvia.

Los zimógenos precursores del sistema de complemento están ampliamente distribuidos en los líquidos y tejidos del cuerpo. En sitios de infección se activan en forma local por la presencia del patógeno, y desencadenan una serie de eventos inflamatorios potentes. El sistema de complemento queda activado por medio de una cascada de enzimas desencadenada en la cual una proteasa de complemento activa generada por división de su precursor zimógeno después divide su sustrato, otro zimógeno del complemento, hacia su forma enzimática activa. Esto a su vez divide y activa al siguiente zimógeno en la vía del complemento. Así, la activación de un pequeño número de proteínas del complemento al principio de la vía es amplificada enormemente por cada reacción enzimática sucesiva, lo que origina la generación rápida de una respuesta de complemento excesivamente grande. El sistema de coagulación de la sangre antes mencionado es otro ejemplo de una cascada de enzima desencadenada. En este caso, una pequeña lesión de la pared de un vaso sanguíneo puede llevar a la formación de un coágulo grande de sangre.

Un sitio clave para la activación de la vía del complemento es la superficie de patógenos, y hay tres vías mediante las cuales puede activarse el complemento (fig. 2-24). Estas vías dependen de diferentes moléculas para su inicio, pero convergen para generar el mismo grupo de proteínas del complemento efectoras. También hay tres modos en los cuales el sistema de complemento protege contra infección (fig. 2-24). En primer lugar, genera grandes números de proteínas del complemento activadas que se unen de manera covalente a patógenos, y los opsoniza para fagocitosis por fagocitos que portan receptores para complemento. En segundo lugar, los fragmentos pequeños de algunas proteínas del complemento actúan como quimioatrayentes para reclutar más fagocitos hacia el sitio de activación del complemento, y para activar también estos fagocitos. En tercer lugar, los componentes finales en la vía del complemento dañan ciertas bacterias al crear poros en la membrana bacteriana.

Además de los efectos directos del complemento en la eliminación de microorganismos infecciosos, tiene importancia en la activación del sistema inmunitario adaptativo. Esto es en parte una consecuencia de opsonización, porque las células presentadoras de antígeno portan receptores para complemento que incrementan la captación de antígenos cubiertos por complemento y la presenta-

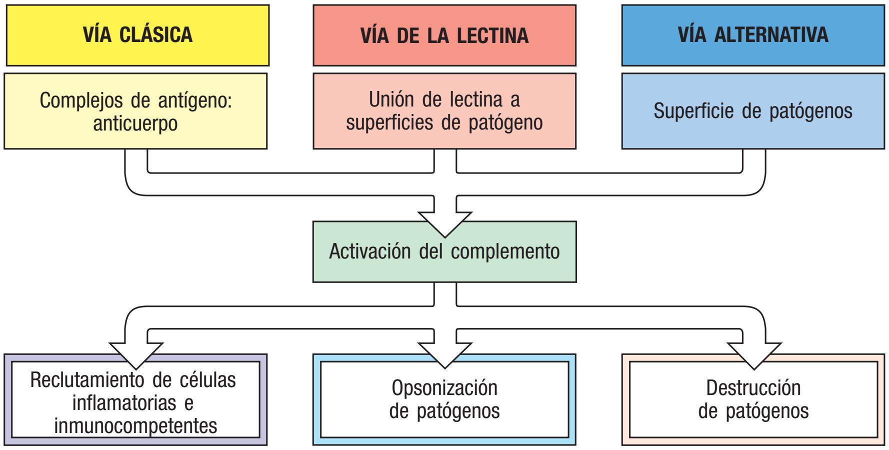

VÍA CLÁSICA
VÍA DE LA LECTINA
VÍA ALTERNATIVA
Complejos de antígeno: anticuerpo
Unión de lectina a superficies de patógeno
Superficie de patógenos
Activación del complemento
Reclutamiento de células inflamatorias e inmunocompetentes
Opsonización de patógenos
Destrucción de patógenos

Fig. 2-24. Perspectiva general esquemática de la cascada del complemento. Hay tres vías de activación del complemento. Una es la vía clásica, que se activa por la unión del componente del complemento C1q a anticuerpos que han formado complejos con antígenos mediante la unión directa de C1q a la superficie del patógeno, o mediante la unión de C1q a la proteína C reactiva unida al patógeno. La segunda es la vía de la lectina, que se induce mediante lectina fijadora de manosa o a través de las proteínas ficolinas, constituyentes normales del suero que se unen a algunas bacterias encapsuladas. La tercera es la vía alternativa, que se activa de manera directa sobre la superficie de agentes patógenos. Todas estas vías generan una actividad enzimática crucial que, a su vez, produce las moléculas efectoras del complemento. Las tres consecuencias principales de la activación del complemento son la opsonización y la eliminación directa de agentes patógenos y el reclutamiento de células inflamatorias e inmunocompetentes.

ción de estos antígenos al sistema inmunitario adaptativo. Además, los linfocitos B portan receptores para proteínas del complemento que actúan como coestimuladoras, lo que aumenta la respuesta de la célula B a antígenos cubiertos por complemento (cap. 9).

El complemento no sólo se activa por microorganismos infecciosos. Las células moribundas, como las que están en sitios de lesión isquémica (lesión de tejidos causada por falta de oxígeno) pueden desencadenar la activación del complemento. Dado que las partículas cubiertas con complemento son captadas con mayor eficiencia por fagocitos, el complemento tiene importancia en la eliminación eficiente de células muertas, dañadas y apoptóticas y, al hacerlo, protege contra la aparición de autoinmunidad, el ataque de los antígenos propios del cuerpo por el sistema inmunitario.

2-12 El complemento interactúa con patógenos a fin de marcarlos para la destrucción por fagocitos

Durante las fases tempranas de una infección, la cascada del complemento puede activarse sobre la superficie de un patógeno por medio de una o más de las tres vías que se muestran en la figura 2-25. La **vía clásica** se inicia por la unión de C1q, la primera proteína de la cascada del complemento, a la superficie del patógeno. C1q puede unirse a la superficie de patógenos en una de tres formas. Puede unirse de manera directa a los componentes de superficie de algunas bacterias, incluso de ciertas proteínas de paredes de célula bacteriana, y estructuras de superficie polianiónicas, como el ácido lipoteicoico sobre bacterias grampositivas. En segundo lugar, C1q se une a la proteína C reactiva, una proteína de fase aguda del plasma humano que se une a residuos fosfocolina en polisacáridos bacterianos, como el polisacárido C neumocócico; de ahí el nombre proteína C reactiva. Más adelante en el capítulo se revisan las proteínas de fase aguda de la respuesta innata inducida temprana. En tercer lugar, C1q es un enlace clave entre los mecanismos efectores de las inmunidades innata y adaptativa al unirse a complejos de anticuerpo: antígeno. La **vía de la lectina** se inicia mediante la unión de proteínas de unión a carbohidratos a disposiciones de carbohidratos sobre la superficie de patógenos. Estas proteínas de unión a carbohidrato comprenden la lectina MBL, que se une a carbohidratos que contienen manosa sobre bacterias o virus (sección 2-6), y las ficolinas, que se unen a la *N*-acetilglucosamina presente sobre la superficie de algunos patógenos. Por último, la **vía alternativa** de la activación del complemento puede iniciarse por la unión del componente C3 del complemento activado de modo espontáneo en el plasma a la superficie de un patógeno.

En cada vía, una secuencia de reacciones genera una proteasa llamada **convertasa C3**. Estas reacciones se conocen como eventos “tempranos” de la activación del complemento, y constan de cascadas de enzimas desencadenadas en las

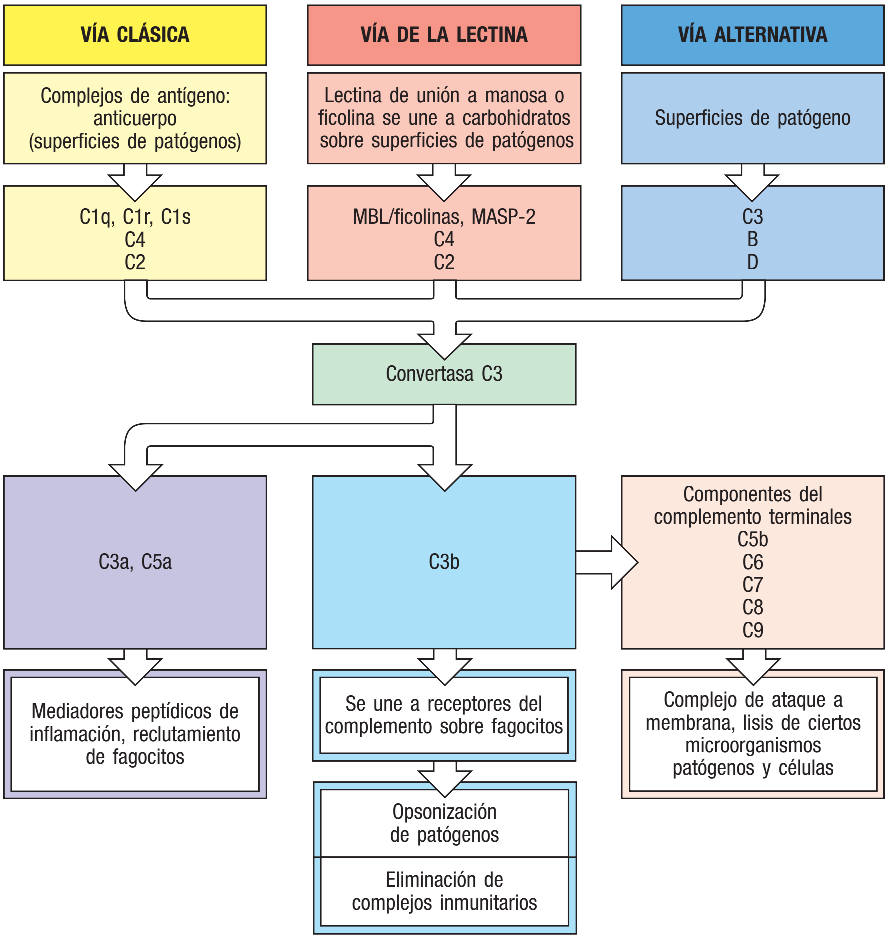

VÍA CLÁSICA
VÍA DE LA LECTINA
VÍA ALTERNATIVA
Complejos de antígeno: anticuerpo (superficies de patógenos)
Lectina de unión a manosa o ficolina se une a carbohidratos sobre superficies de patógenos
Superficies de patógeno
C1q, C1r, C1s
C4
C2
MBL/ficolinas, MASP-2
C4
C2
C3
B
D
Convertasa C3
C3a, C5a
C3b
Componentes del complemento terminales
C5b
C6
C7
C8
C9
Mediadores peptídicos de inflamación, reclutamiento de fagocitos
Se une a receptores del complemento sobre fagocitos
Complejo de ataque a membrana, lisis de ciertos microorganismos patógenos y células
Opsonización de patógenos
Eliminación de complejos inmunitarios

Fig. 2-25. Perspectiva de los componentes principales y de las acciones efectoras del complemento. En etapas tempranas en las tres vías de activación del complemento una serie de reacciones de división culmina en la formación de una enzima activa llamada convertasa de C3, que divide el componente del complemento C3 en C3b y C3a. La producción de la convertasa de C3 es el punto en el cual convergen las tres vías y se generan las principales funciones efectoras del complemento. C3b se une de modo covalente a la membrana de la célula bacteriana y opsoniza a las bacterias, lo que les permite a los fagocitos internalizarlas. C3a es un mediador peptídico de inflamación local. C5a y C5b se generan mediante la división de C5b por una convertasa de C5 formada por C3b unido a la convertasa de C3 (que no se muestra en este diagrama simplificado). C5a también es un potente mediador peptídico de inflamación. C5b desencadena los eventos tardíos en los cuales los componentes terminales del complemento se ensamblan para formar un complejo de ataque de membrana capaz de dañar la membrana de ciertos patógenos.

cuales los zimógenos del complemento se dividen de manera sucesiva para dar dos fragmentos, el más grande de los cuales es una proteasa de serina activa. La proteasa activa se retiene en la superficie del patógeno; esto asegura que el siguiente zimógeno del complemento en la vía también se divida y se active en la superficie del patógeno. Por lo contrario, el fragmento péptido pequeño se libera a partir del sitio de la reacción y puede actuar como un mediador soluble de inflamación.

Las convertasas C3, formadas por estos eventos tempranos de activación del complemento se unen de modo covalente a la superficie del patógeno. Aquí, dividen C3 para generar grandes cantidades de **C3b**, la principal molécula efectora del sistema de complemento, y C3a, un péptido mediador de inflamación. Las moléculas de C3b actúan como opsoninas; se unen de manera covalente al patógeno y, así, lo convierten en un blanco para la destrucción por fagocitos equipados con receptores para C3b. C3b también se une a la convertasa C3 para formar una **convertasa C5** que produce el péptido inflamatorio de mayor importancia y más potente, **C5a**, así como un fragmento activo grande, **C5b**, que inicia los eventos "tardíos" de la activación del complemento. Éstos comprenden una secuencia de reacciones de polimerización en las cuales un grupo de proteínas del complemento conocidas como componentes terminales interactúan para formar un **complejo de ataque de membrana**, que crea un poro en las membranas celulares de ciertos patógenos, que puede llevar a su muerte.

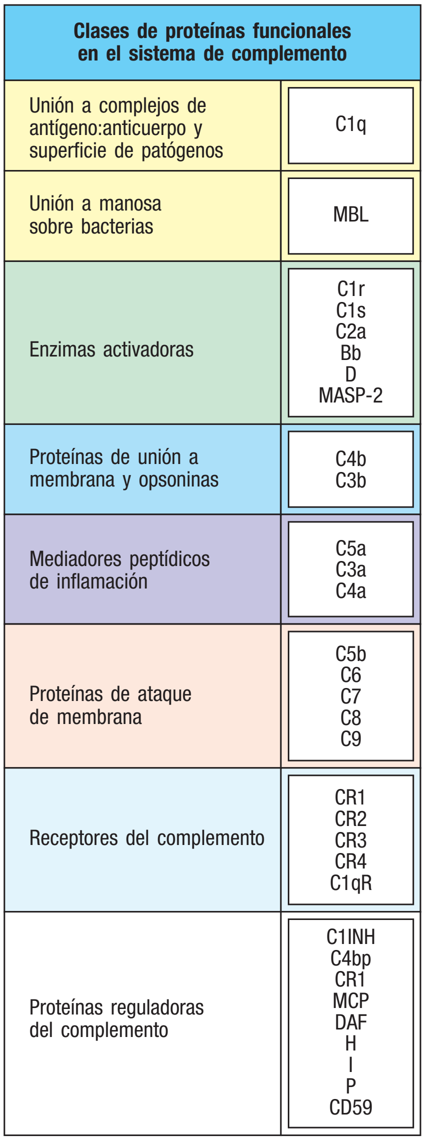
La nomenclatura de las proteínas del complemento es un obstáculo para entender el sistema, y antes de comentar con mayor detalle la cascada del complemento se explica su nomenclatura. Los componentes de la vía del complemento clásica y el complejo de ataque de membrana se designan mediante la letra C seguida por un número. Los componentes naturales tienen una designación numérica simple, por ejemplo, C1 y C2, pero por desgracia los componentes se enumeraron en el orden de su descubrimiento más que en la secuencia de reacciones. La secuencia de reacción es C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9. Los productos de las reacciones de división se designan al añadir letras minúsculas; el fragmento de mayor tamaño se designa como b, y el de menor tamaño como a; de este modo, por ejemplo, C4 se divide hacia C4b, el fragmento grande de C4 que se une de manera covalente a la superficie del patógeno, y C4a, un fragmento pequeño con propiedades proinflamatorias débiles. Esta regla de nomenclatura tiene una excepción. Para C2, el fragmento de mayor tamaño originalmente se denominó C2a, y este componente C2a, de mayor tamaño, contiene la actividad enzimática. Los componentes de la vía alternativa, en lugar de numerarse, se designan mediante letras mayúsculas, por ejemplo, factor B y factor D. Al igual que en la vía clásica, sus productos de división se designan mediante la adición de a y b minúsculas: de este modo, el fragmento grande de B se llama Bb, y el fragmento pequeño, Ba.

Finalmente, en la vía de la lectina, las primeras enzimas en activarse se conocen como las proteasas de serina relacionadas con lectina de unión a manosa, **MASP-1** y **MASP-2**, luego de lo cual la vía es en esencia la misma que la vía clásica. Los componentes del complemento activados suelen designarse mediante una línea horizontal, por ejemplo, $\overline{\text{C2a}}$; empero, los autores del presente libro no usan esta convención.

La formación de actividad de convertasa C3 es esencial en la activación del complemento; da pie a la producción de las principales moléculas efectoras, e inicia los fenómenos tardíos. En las vías clásica y de la lectina, la convertasa C3 se forma a partir de C4b unido a membrana que forma complejo con C2a, designado C4b2a. En la vía alternativa, una convertasa C3 homóloga se forma a partir de C3b unido a membrana que forma complejos con Bb, C3bBb. La vía alternativa puede actuar como lazo de amplificación para las tres vías, porque se inicia mediante la unión de C3b.

Está claro que una vía que lleva a efectos antiinflamatorios y destructivos tan potentes (y que, más aún, tiene una serie de pasos de amplificación integrados) es potencialmente peligrosa y debe estar sujeta a regulación estrecha. Una salvaguarda importante es que componentes del complemento activados clave se desactivan con rapidez a menos que se unan a la superficie del patógeno sobre la cual se inició su activación. También hay varios puntos en la vía en los cuales proteínas reguladoras actúan sobre componentes del complemento para prevenir la activación inadvertida de complemento sobre superficies de células hospedadoras, lo que las protege contra daño accidental. Más adelante se volverán a abordar estos mecanismos reguladores.

Una vez presentados los componentes importantes del complemento, es posible proceder a una descripción más detallada de sus funciones. Para ayudar a distinguir los diferentes componentes de acuerdo a sus funciones, se utiliza un código de color en los cuadros de esta parte del capítulo, lo cual se presenta en la figura 2-26, donde los componentes del complemento se agrupan según su función.



Clases de proteínas funcionales en el sistema de complemento	
Unión a complejos de antígeno:anticuerpo y superficie de patógenos	C1q
Unión a manosa sobre bacterias	MBL
Enzimas activadoras	C1r C1s C2a Bb D MASP-2
Proteínas de unión a membrana y opsoninas	C4b C3b
Mediadores peptídicos de inflamación	C5a C3a C4a
Proteínas de ataque de membrana	C5b C6 C7 C8 C9
Receptores del complemento	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Proteínas reguladoras del complemento	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Fig. 2-26. Clases de proteínas funcionales en el sistema de complemento.

2-13 La vía clásica se inicia mediante activación del complejo C1

La vía clásica tiene una participación en las inmunidades innata y adaptativa. El primer componente de esta vía, C1q, enlaza la respuesta inmunitaria humoral adaptativa al sistema de complemento al unirse a anticuerpos que han formado complejos con antígenos (cap. 9). Sin embargo, la vía clásica también se puede activar durante respuestas inmunitarias innatas. En el sistema inmunitario se producen anticuerpos llamados **anticuerpos naturales** cuando hay ausencia manifiesta de infección. Tienen especificidad amplia para antígenos propios y microbianos, pueden reaccionar con muchos patógenos y, como en la inmunidad adaptativa, pueden activar el complemento por medio de la unión de C1q. En la sección 2-34 se revisan con mayor detalle anticuerpos naturales y el subgrupo

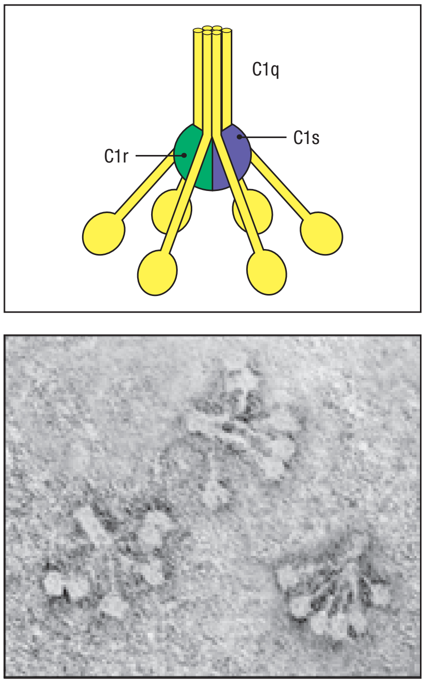


Fig. 2-27. La primera proteína en la vía clásica de la activación del complemento es C1, que es un complejo formado por C1q, C1r y C1s. C1q está compuesto de seis subunidades idénticas con cabezas globulares y colas parecidas a colágeno largas (cuyo aspecto se ha descrito como el de un “ramo de tulipanes”). Las colas se combinan para unirse a dos moléculas, cada una, de C1r y C1s, lo que forma el complejo C1 C1q:C1r2:C1s2. Las cabezas pueden unirse a las regiones constantes de moléculas de inmunoglobulina o de manera directa a la superficie del patógeno, lo que causa un cambio conformacional en C1r, que después se divide y activa el zimógeno C1s. Fotografía (× 500 000) cortesía de K. B.M. Reid.

especializado de linfocitos que los producen. Aquí sólo es importante notar que la mayor parte de los anticuerpos naturales que se producen es de la clase conocida como IgM, que es la clase más eficiente para unirse a C1q; de tal manera, los anticuerpos naturales proporcionan un medio eficaz mediante el cual la activación del complemento puede dirigirse hacia superficies de patógenos inmediatamente al momento de infección.

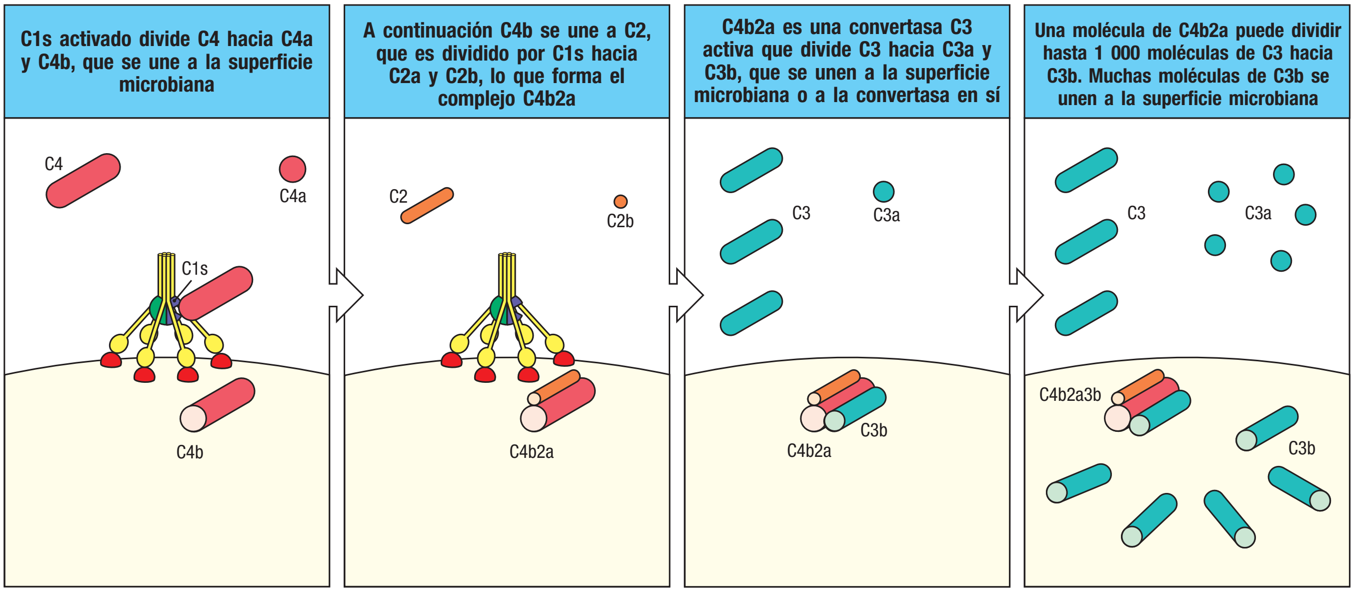
Otra función de C1q en la inmunidad innata es que puede unirse de modo directo a la superficie de ciertos patógenos y, así, desencadenar la activación del complemento en ausencia de anticuerpo. Por ejemplo, puede unirse a proteína C reactiva unida a fosfocolina sobre bacterias. Por ende, la activación de C1 por anticuerpo natural y directamente por superficies de patógeno representa un extremo humoral importante de la inmunidad innata.

C1q forma parte del **complejo C1**, que comprende una molécula de C1q única unida a dos moléculas, cada una, de los zimógenos C1r y C1s. C1q es un hexámero, cada subunidad del cual es a su vez un trímero, lo que forma un dominio globular con una cola parecida a colágeno de triple hélice. En el hexámero C1q las seis cabezas globulares están enlazadas entre sí por sus colas parecidas a colágeno, que rodean el complejo $(C1r{:}C1s)_2$ (fig. 2-27). La unión de más de una de las cabezas de C1q a la superficie de un patógeno o a la región constante de anticuerpos, conocida como región Fc, en un complejo inmunitario de antígeno y anticuerpo, causa un cambio conformacional en el complejo $(C1r{:}C1s)_2$, lo que conduce a la activación de una actividad enzimática autocatalítica en C1r; después, la forma activa de C1r divide su C1s relacionado para generar una proteasa de serina activa.

Una vez activada, la enzima C1s actúa sobre los siguientes dos componentes de la vía clásica; divide C4 y luego C2 para generar dos fragmentos grandes, C4b y C2a, que juntos forman la convertasa C3 de la vía clásica. En el primer paso, C1s divide a C4 para producir C4b, que puede unirse de manera covalente a la superficie del patógeno. El C4b unido de modo covalente, después se une a una molécula de C2, lo cual la hace susceptible, a su vez, a división por C1s. Ésta divide a C2 para producir el fragmento grande C2a, que es una proteasa de serina. C4b2a, el complejo de C4b con la proteasa de serina activa C2a, permanece enlazado de manera covalente a la superficie del patógeno como la convertasa C3 de la vía clásica. Su actividad más importante es dividir grandes números de moléculas de C3 para producir moléculas de C3b que cubren la superficie del patógeno. Al mismo tiempo, el otro producto de división, C3a, inicia una respuesta inflamatoria local. Estas reacciones, que comprenden la vía clásica de la activación del complemento, se muestran de modo esquemático en la figura 2-28; las proteínas comprendidas, y sus formas activas, se listan en la figura 2-29.

2-14 La vía de la lectina es homóloga a la vía clásica

En la vía de la lectina se usan proteínas muy similares a C1q para desencadenar la cascada del complemento. Una de estas proteínas es la lectina de unión a manosa (MBL) antes mencionada. Se une de manera específica a residuos de manosa, y a otros azúcares, que están presentes sobre la superficie de muchos patógenos en un modelo que permite unión, como se muestra de modo esquemático en la figura 2-15. No obstante, en células de vertebrados la manosa está cubierta por otros grupos de azúcares, en especial por ácido siálico. De esta manera, la MBL puede ini-



C1s activado divide C4 hacia C4a y C4b, que se une a la superficie microbiana

A continuación C4b se une a C2, que es dividido por C1s hacia C2a y C2b, lo que forma el complejo C4b2a

C4b2a es una convertasa C3 activa que divide C3 hacia C3a y C3b, que se unen a la superficie microbiana o a la convertasa en sí

Una molécula de C4b2a puede dividir hasta 1 000 moléculas de C3 hacia C3b. Muchas moléculas de C3b se unen a la superficie microbiana

Fig. 2-28. La vía clásica de la activación del complemento genera una convertasa de C3 que deposita grandes cantidades de moléculas de C3b sobre la superficie del patógeno. Los pasos en la reacción se esbozan aquí y se detallan en el texto. La división de C4 por C1s expone un grupo reactivo sobre C4b que permite que se una de modo covalente a la superficie del patógeno. A continuación, C4b se une a C2, y lo hace susceptible a división por C1s. El fragmento C2a de mayor tamaño es el componente proteasa activo de la convertasa de C3; desdobla muchas moléculas de C3 para producir C3b, que se une a la superficie del patógeno, y C3a, un mediador inflamatorio.

ciar activación del complemento al unirse a la superficie de patógenos, mientras que no queda activada sobre células hospedadoras. Se encuentra en concentraciones bajas en el plasma de la mayoría de los individuos y, como se describe en la última parte de este capítulo, su producción por el hígado se incrementa durante la reacción de fase aguda inducida como parte de la respuesta inmunitaria innata.

La MBL es una molécula de dos a seis cabezas que, al igual que C1q, forma un complejo con dos zimógenos proteasa, que en el caso del complejo de MBL son las proteasas de serina MASP-1 y MASP-2 (fig. 2-30). MASP-2 se encuentra en estrecha relación con C1r y C1s, y MASP-1 tiene una relación un poco más distante; es probable que las cuatro enzimas hayan evolucionado a partir de la duplicación de un gen que codifica para un precursor común. Cuando el complejo de MBL se une a la superficie de un patógeno, MASP-2 se activa para dividir C4 y C2. La participación de MASP-1 en la activación del complemento, si es que tiene alguna, es dudosa; puede dividir C2 *in vitro* con tanta eficiencia como MASP-2 y, así, su participación tal vez sea mejorar la activación del complemento, incluso si es incapaz de iniciarla. De este modo, la vía de la lectina inicia la activación del complemento de manera muy similar a la vía clásica; forma una convertasa C3 a partir de C2a unido a C4b. Las personas con deficiencia de MBL o de MASP-2 experimentan un aumento considerable de infecciones durante etapas tempranas de la niñez, lo que indica la importancia de la vía de la lectina para la defensa del hospedador. La ventana de edad promedio de susceptibilidad a infecciones relacionadas con deficiencia de MBL ilustra la importancia particular de mecanismos innatos de defensa del hospedador en etapas tempranas de la niñez, que es un periodo que antecede a la madurez completa de las respuestas inmunitarias adaptativas del niño, y posterior a la pérdida de los anticuerpos maternos transferidos mediante la placenta y el calostro.

Las **ficolinas**, relacionadas en forma y función generales con la MBL y C1q, también se unen a carbohidratos sobre superficies microbianas y, al igual que las colectinas, activan el complemento por medio de la unión y activación de MASP-1 y MASP-2 (fig. 2-30). En seres humanos hay 3 ficolinas: L, M y H. Las ficolinas difieren de las colectinas porque en lugar de tener un dominio de lectina fijo al tallo parecido a colágeno, tienen un dominio parecido a fibrinógeno; éste se une a carbohidratos y da a las ficolinas su especificidad general para oligosacáridos que contienen *N*-acetilglucosamina. Al comentar la activación del complemento mediante estas moléculas de activación innatas se utilizó a la MBL como el prototipo, pero las ficolinas quizá tengan más importancia en la práctica, porque su concentración en plasma es mayor que la de MBL.

Proteínas de la vía clásica de activación del complemento

Componente natural	Forma activa	Función de la forma activa
C1 (C1q: $C1r_2$:$C1s_2$)	C1q	Se une de manera directa a superficies de patógeno o indirecta a anticuerpos unidos a patógenos, lo que permite la autoactivación de C1r
	C1r	Divide C1s hacia proteasa activa
	C1s	Divide C4 y C2
C4	C4b	Se une de modo covalente al patógeno y lo opsoniza. Se une a C2 para división mediante C1s
	C4a	Péptido mediador de inflamación (actividad débil)
C2	C2a	Enzima activa de la vía clásica C3/convertasa C5: divide C3 y C5
	C2b	Precursor de la cinina C2 vasoactiva
C3	C3b	Muchas moléculas de C3b se unen a la superficie del patógeno y actúan como opsoninas. Inicia la amplificación por medio de la vía alternativa. Se une a C5 para división por C2b
	C3a	Péptido mediador de inflamación (actividad intermedia)

Fig. 2-29. Proteínas de la vía clásica de la activación del complemento.

2-15 La activación de complemento está confinada en su mayor parte a la superficie sobre la cual se inicia

Ya se describió que las vías de activación clásicas del complemento y de la lectina se inician por proteínas que se unen a la superficie de patógenos. Durante la cascada de enzimas desencadenadas que sigue, tiene importancia que los eventos activadores se encuentran confinados a este mismo sitio, de modo que la activación de C3 también ocurre sobre la superficie del patógeno y no en el plasma ni sobre la superficie de células hospedadoras. Esto se logra principalmente mediante la unión covalente de C4b a la superficie del patógeno. La división de C4 expone un enlace tioéster muy reactivo sobre la molécula de C4b que le permite unirse de

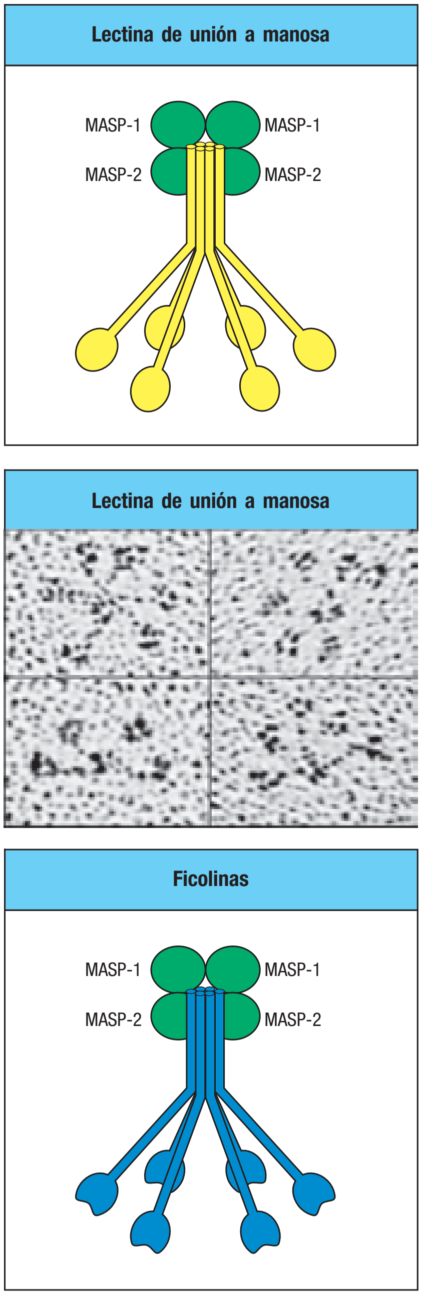


Fig. 2-30. Las moléculas innatas activadoras del complemento forman un complejo con proteasas de serina que se asemeja al complejo C1 del complemento. La lectina fijadora de manosa (MBL) (panel superior) forma agrupaciones de dos a seis cabezas de unión a carbohidratos alrededor de un tallo central formado por las colas parecidas a colágeno de los monómeros de MBL. Esta estructura, fácilmente discernible bajo el microscopio electrónico (paneles medios) se asemeja de manera estrecha a la de C1q. Hay dos proteasas de serina relacionadas con este complejo: proteasa de serina asociada a MBL 1 (MASP-1) y 2 (MASP-2). Aún no se determina la disposición estructural de las proteínas MASP-1 en el complejo, pero es probable que interactúen con la MBL del mismo modo en el cual C1r y C1s interactúan con C1q. En el momento de unión de MBL a la superficie bacteriana, MASP-2 queda activada y luego puede activar el sistema de complemento al dividir y activar C4 y C2. Las ficolinas (panel inferior) se asemejan a la MBL en su estructura general, se relacionan con la MASP-1 y con la MASP-2, y pueden activar C4 y C2 después de unirse a moléculas de carbohidratos presentes sobre superficies microbianas. El dominio de unión a carbohidratos de ficolinas es un dominio parecido a fibrinógeno, más que el dominio lectina presente en la MBL. Fotografía de MBL cortesía de K.B.M. Reid.

manera covalente a moléculas muy cercanas de su sitio de activación. En la inmunidad innata, la división de C4 se cataliza por un complejo C1 o MBL unido a la superficie del patógeno, y C4b puede unirse a proteínas o carbohidratos adyacentes sobre la superficie del patógeno. Si C4b no forma con rapidez este enlace, el enlace tioéster se divide por reacción con agua, y ésta inactiva a C4b de modo irreversible (fig. 2-31). Esto ayuda a prevenir la difusión de C4b desde su sitio de activación sobre la superficie microbiana y su acoplamiento a células sanas del hospedador.

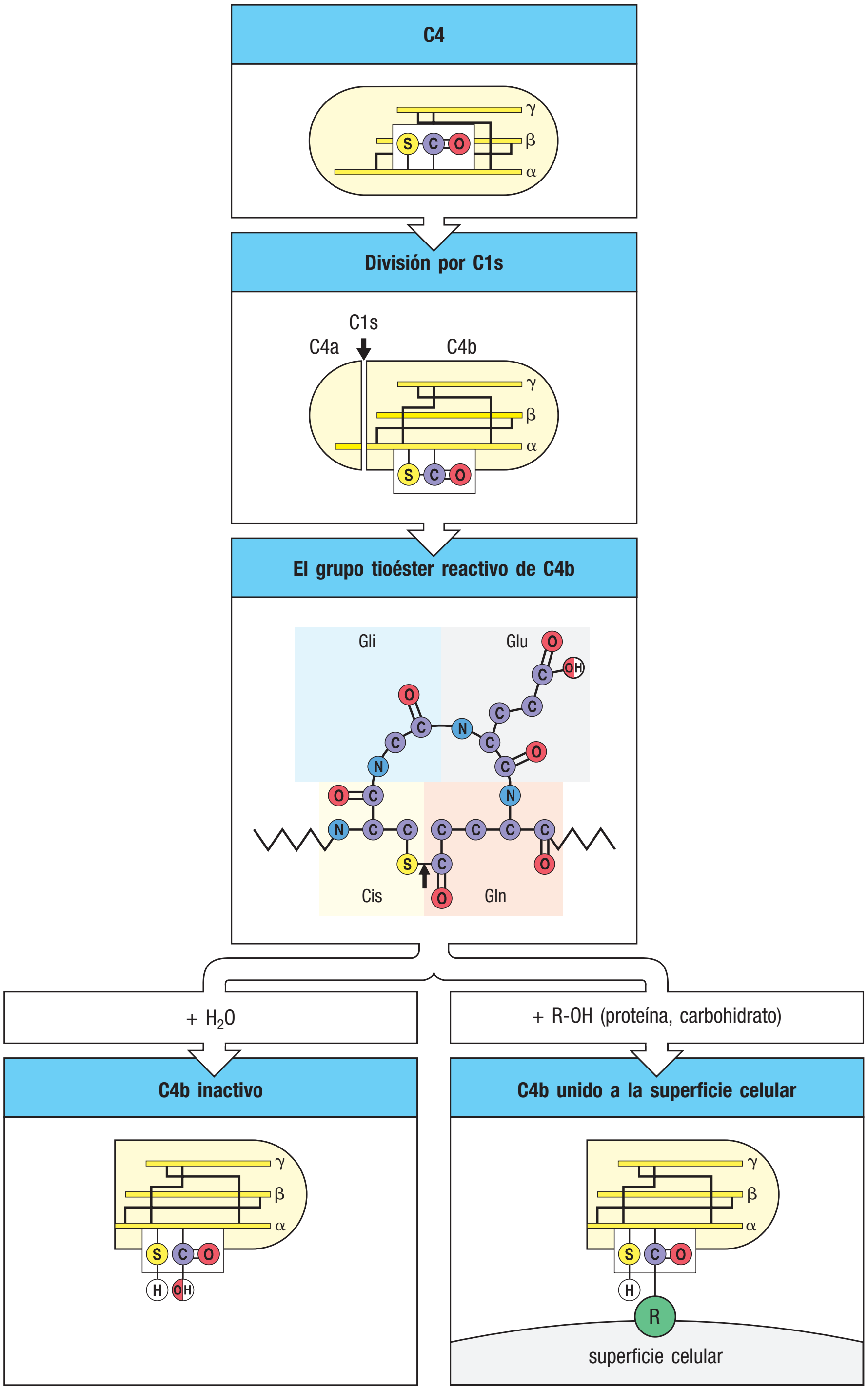

C4
γ
β
α
S
C
O
División por C1s
C1s
C4a
C4b
El grupo tioéster reactivo de C4b
Gli
Glu
O
OH
C
N
Cis
Gln
+ H_2O
+ R-OH (proteína, carbohidrato)
C4b inactivo
C4b unido a la superficie celular
H
R
superficie celular

Fig. 2-31. La división de C4 expone un enlace tioéster activo que hace que el fragmento grande, C4b, se una de forma covalente a moléculas cercanas sobre la superficie de las células bacterianas. La proteína C4 intacta consta de una cadena α, una β y una γ con un enlace tioéster protegido en la cadena α. Éste se expone cuando C1s divide la cadena α para producir C4b. El enlace tioéster (marcado por la flecha en el tercer panel) se hidroliza (es decir, se divide mediante agua) con rapidez, lo que inactiva a C4b a menos que reaccione con grupos hidroxilo o amino para formar un enlace covalente con moléculas sobre la superficie del patógeno. La proteína homóloga C3 tiene un enlace tioéster reactivo idéntico que también se expone en el fragmento C3b cuando C3 es dividida por C2a. La fijación covalente de C3b y C4b a la superficie del patógeno permite que estas moléculas actúen como opsoninas, y tiene importancia en el confinamiento de la activación del complemento a las superficies de los patógenos.

C2 se hace susceptible a división por C1s sólo cuando es unido por C4b, y, así, la proteasa de serina C2a también está confinada a la superficie del patógeno, donde permanece relacionada con C4b, lo que forma la convertasa C3 C4b2a. Así, las moléculas de C3 también se activan en la superficie del patógeno. Además, el producto de división C3b se inactiva con rapidez a menos que se una de modo covalente por el mismo mecanismo que C4b y, por tanto, sólo opsoniza la superficie sobre la cual ha tenido lugar la activación del complemento. La opsonización de patógenos por C3b es más eficiente cuando hay anticuerpos unidos a la superficie del patógeno, puesto que los fagocitos tienen receptores tanto para complemento como para anticuerpos; éstos se describen en el capítulo 9. Dado que las formas reactivas de C3b y C4b tienen la capacidad para formar un enlace covalente con cualquier proteína o carbohidrato adyacente, cuando el complemento se activa por anticuerpo unido una proporción del C3b o C4b reactivo queda enlazada a las moléculas de anticuerpo. Es probable que esta combinación de anticuerpo con enlace químico covalente con complemento sea el desencadenante más eficiente para fagocitosis.

2-16 La hidrólisis de C3 inicia la vía alternativa del complemento

El nombre de esta vía se debe a que se descubrió como una segunda vía, o una vía “alternativa”, para la activación del complemento, después de que se había definido la vía clásica. Esta vía puede proceder en muchas superficies microbianas en ausencia de anticuerpo específico, y da pie a la generación de una convertasa C3 distinta designada C3bBb. Por el contrario, con las vías de activación clásicas del complemento y de la lectina, el inicio de la vía alternativa no depende de una proteína de unión a patógeno; se inicia por medio de la hidrólisis espontánea de C3, como se muestra en los tres paneles superiores de la figura 2-32. Los componentes distintivos de la vía se listan en la figura 2-33. Varios mecanismos aseguran que la vía de activación sólo procede sobre la superficie de un patógeno o por encima de células hospedadoras dañadas, y no sobre células y tejidos del hospedador normales.

C3 abunda en el plasma, y C3b se produce a un índice importante mediante escisión espontánea. Esto ocurre mediante la hidrólisis espontánea del enlace tioéster en C3 para formar C3(H_2O) que tiene una conformación alterada, lo que permite unión de la proteína plasmática **factor B**. La unión de B por C3(H_2O) permite entonces que una proteasa plasmática llamada **factor D** divida el factor B hacia Ba y Bb; este último permanece relacionado con C3(H_2O) para formar el complejo C3(H_2O)Bb. Este complejo es una convertasa C3 de fase líquida, y si bien sólo se forma en pequeñas cantidades, puede causar escisión de muchas moléculas C3 hacia C3a y C3b. Gran parte de este C3b se inactiva mediante hidrólisis, pero algo se fija de manera covalente, por medio de su grupo tioéster reactivo, a las superficies de patógenos o de células hospedadoras. C3b unido de este modo tiene la capacidad para unirse a factor B, lo que permite su escisión por el factor D para dar el fragmento pequeño Ba y la proteasa activa Bb. Esto da por resultado la formación de convertasa C3 de la vía alternativa, C3bBb (fig. 2-34).

2-17 Las proteínas de membrana y plasmáticas que regulan la formación y estabilidad de convertasas C3 determinan la extensión de la activación del complemento en diferentes circunstancias

La extensión de la activación del complemento depende de manera crucial de la estabilidad de la convertasa C3bBb. Su estabilidad es controlada por proteínas reguladoras tanto positivas como negativas. Las células hospedadoras normales están protegidas contra activación del complemento mediante varias proteínas reguladoras negativas, presentes en el plasma y en las membranas de células hospedadoras, que protegen a las células hospedadoras normales contra los efectos perjudiciales de la activación inapropiada del complemento. Dichas proteínas

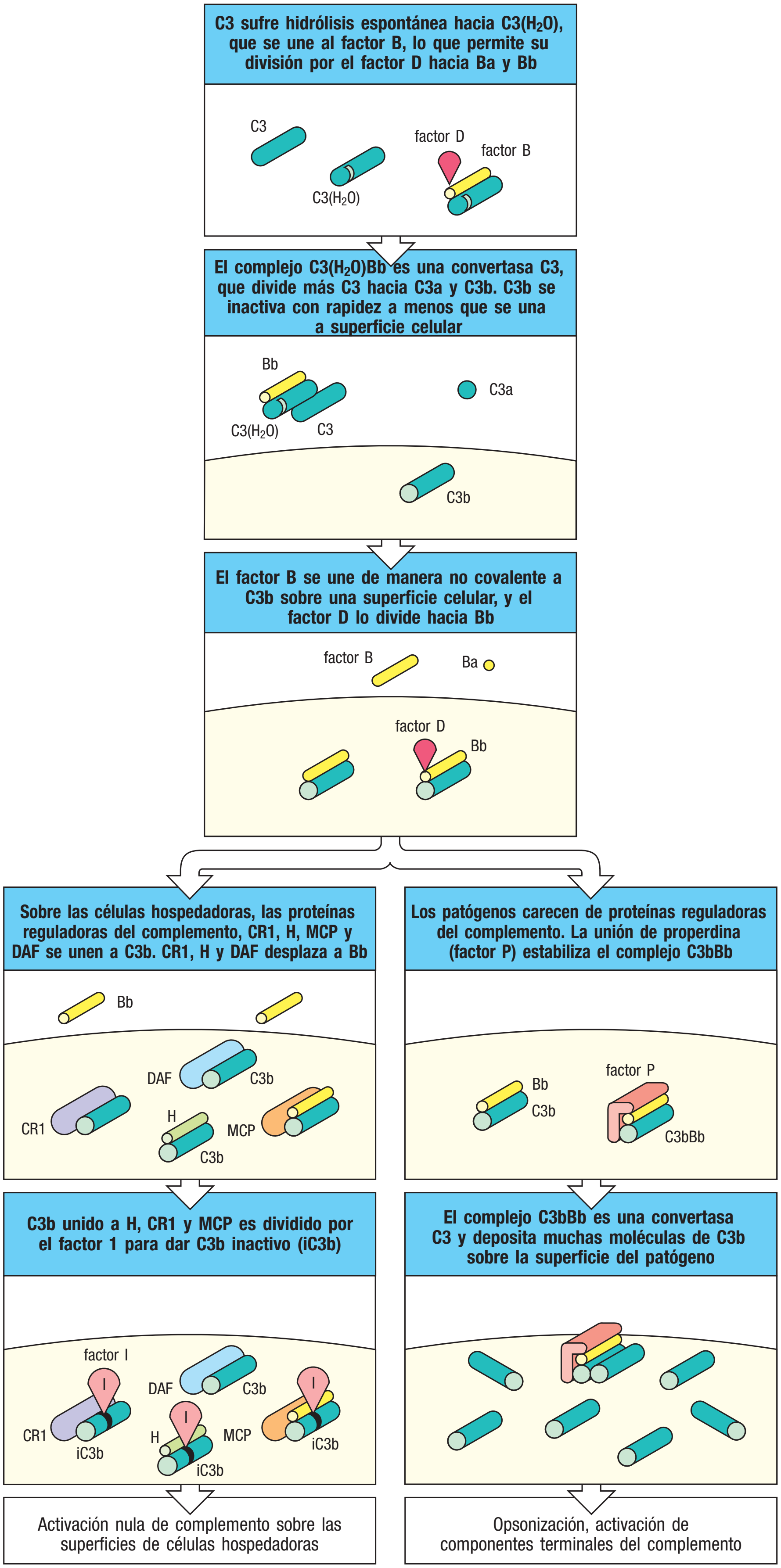

C3 sufre hidrólisis espontánea hacia C3(H2O), que se une al factor B, lo que permite su división por el factor D hacia Ba y Bb
C3
C3(H2O)
factor D
factor B
El complejo C3(H2O)Bb es una convertasa C3, que divide más C3 hacia C3a y C3b. C3b se inactiva con rapidez a menos que se una a superficie celular
Bb
C3(H2O)
C3
C3a
C3b
El factor B se une de manera no covalente a C3b sobre una superficie celular, y el factor D lo divide hacia Bb
factor B
Ba
factor D
Bb
Sobre las células hospedadoras, las proteínas reguladoras del complemento, CR1, H, MCP y DAF se unen a C3b. CR1, H y DAF desplaza a Bb
Bb
DAF
C3b
CR1
H
MCP
C3b
Los patógenos carecen de proteínas reguladoras del complemento. La unión de properdina (factor P) estabiliza el complejo C3bBb
factor P
Bb
C3b
C3bBb
C3b unido a H, CR1 y MCP es dividido por el factor 1 para dar C3b inactivo (iC3b)
factor I
I
DAF
C3b
I
I
CR1
iC3b
H
MCP
iC3b
iC3b
El complejo C3bBb es una convertasa C3 y deposita muchas moléculas de C3b sobre la superficie del patógeno
Activación nula de complemento sobre las superficies de células hospedadoras
Opsonización, activación de componentes terminales del complemento

Fig. 2-32. El complemento activado por la vía alternativa ataca patógenos mientras preserva las células hospedadoras, que están protegidas por proteínas reguladoras del complemento. El componente del complemento C3 se divide de modo espontáneo en el plasma para generar $C3(H_2O)$, que se une al factor B y permite que éste sea dividido por el factor D (panel superior). La convertasa de C3 soluble resultante divide a C3 para generar C3a y C3b, que pueden fijarse a las células hospedadoras o a la superficie de patógenos (segundo panel). C3b unido de manera covalente se une al factor B, que a su vez es dividido con rapidez por el factor B en Bb, que permanece unido a C3b para formar una convertasa de C3, y Ba, que se libera (tercer panel). Si se forma C3bBb sobre la superficie de células hospedadoras (paneles inferiores izquierdos), se desactiva con rapidez por proteínas reguladoras del complemento expresadas por la célula hospedadora: receptor del complemento 1 (CR1), factor acelerador de la descomposición (DAF) y cofactor de membrana de proteólisis (MCP). Las superficies de las células hospedadoras también favorecen la unión del factor H del plasma. CR1, DAF y el factor H desplazan a Bb desde C3b, y el CR1, el MCP y el factor H catalizan la división de C3b unido por la proteasa plasmática factor I para producir C3b inactivo (conocido como iC3b). Las superficies bacterianas (paneles derechos inferiores) no expresan proteínas reguladoras del complemento, y favorecen la unión de properdina (factor P), que estabiliza la actividad de convertasa de C3bBb. Esta convertasa es el equivalente de C4b2a de la vía clásica (fig. 2-28).

Fig. 2-33. Proteínas de la vía alternativa de activación del complemento.

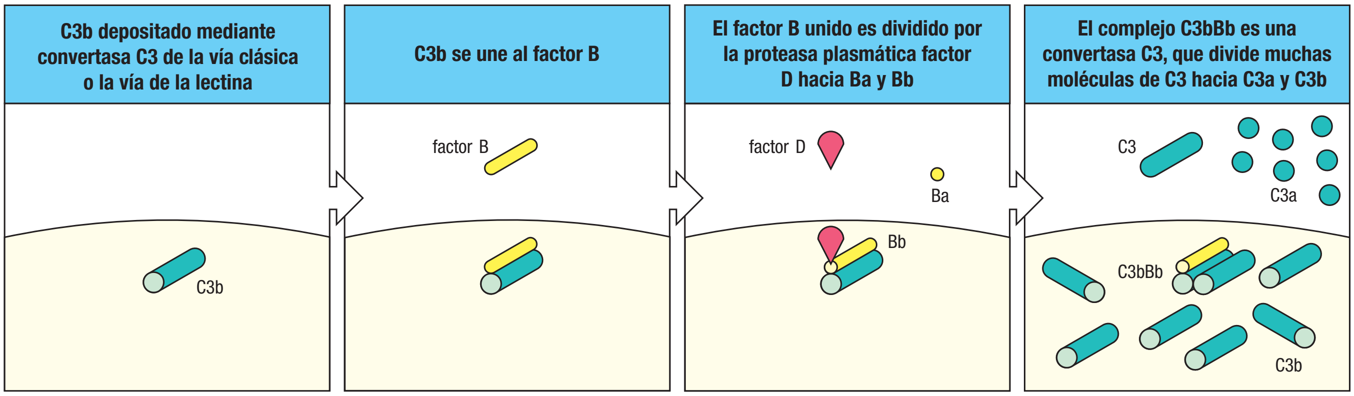
Componente natural	Fragmentos activos	Función
C3	C3b	Se une a la superficie del patógeno, se une a B para división por D, C3bBb es convertasa C3 y C3b$_2$Bb es convertasa C5
Factor B (B)	Ba	Fragmento pequeño de B, función desconocida
	Bb	Bb es enzima activa de la convertasa C3 C3bBb y convertasa C5 C3b$_2$Bb
Factor D (D)	D	Proteasa de serina plasmática, divide B cuando está unido a C3b hacia Ba y Bb
Properdina (P)	P	Proteína plasmática que estabiliza la convertasa C3bBb sobre células bacterianas

Deficiencia de factor I

interactúan con C3b y evitan que la convertasa se forme o promueven su disociación rápida. De este modo, una proteína fija a membrana conocida como **factor acelerador de descomposición (DAF** o **CD55)** compite con el factor B por unión a C3b sobre la superficie celular, y puede desplazar a Bb desde una convertasa ya formada. La formación de esta enzima también puede prevenirse al causar escisión C3b hacia su derivado inactivo iC3b. Esto se logra mediante una proteasa plasmática, el **factor I**, junto con las proteínas de unión a C3b que pueden actuar como cofactores, como el cofactor de **membrana de proteólisis (MCP** o **CD46)**, otra proteína de membrana de la célula hospedadora. El receptor de complemento de superficie celular tipo 1 (CR1) tiene actividades similares a las del DAF y el MCP en la inhibición de la formación de convertasa C3 y la promoción del catabolismo de C3b hacia productos inactivos, pero tiene distribución más limitada en el tejido. El **factor H** es aún otra proteína reguladora del complemento en el plasma que se une a C3b y, al igual que CR1, tiene la capacidad de competir con el factor B para desplazar a Bb desde la convertasa además de actuar como un cofactor para el factor I. El factor H se une en forma preferente a C3b unido a células de vertebrados porque tiene afinidad por los residuos de ácido siálico presentes sobre la superficie celular.

Por el contrario, cuando el complemento es activado sobre superficies extrañas, como superficies bacterianas, o de hecho sobre células hospedadoras que se dañaron o modificaron por isquemia, infección vírica, o unión a anticuerpo, las convertasas C3s se estabilizan, lo que permite que proceda la activación del complemento. La proteína plasmática reguladora positiva, **properdina** o **factor P**, se une sobre estas células a la convertasa C3bBb e incrementa su estabilidad, lo que causa amplificación de activación del complemento.

Fig. 2-34. La vía alternativa de activación del complemento amplifica la vía clásica o la vía de la lectina al formar una convertasa de C3 alternativa y depositar más moléculas de C3b sobre el patógeno. C3b depositado mediante la vía clásica o la vía de la lectina puede unirse al factor B, lo cual lo hace susceptible a división por el factor D. El complejo C3bBb es la convertasa de C3 de la vía alternativa de activación del complemento y su acción, como la de C4b2a, da por resultado el depósito de muchas moléculas de C3b sobre la superficie del patógeno.


C3b depositado mediante convertasa C3 de la vía clásica o la vía de la lectina

C3b se une al factor B

El factor B unido es dividido por la proteasa plasmática factor D hacia Ba y Bb

El complejo C3bBb es una convertasa C3, que divide muchas moléculas de C3 hacia C3a y C3b

Fig. 2-35. Hay una estrecha relación entre los factores de las vías de activación del complemento alternativa, de la lectina, y clásica. La mayoría de los factores son idénticos o los productos de genes que se han duplicado y luego mostrado divergencia de secuencia. Las proteínas C4 y C3 son homólogas y contienen el enlace tioéster inestable mediante el cual sus fragmentos grandes, C4b y C3b, se unen de modo covalente a membranas. Los genes que codifican proteínas C2 y B son adyacentes en la región de clase III del MHC y surgieron mediante duplicación génica. Las proteínas reguladoras factor H, CR1 y C4BP comparten una secuencia de repetición común a muchas proteínas reguladoras del complemento. La mayor divergencia entre las vías yace en su inicio: en la vía clásica el complejo C1 se une a ciertos patógenos o a anticuerpos unidos, y en esta última circunstancia sirve para convertir la unión al anticuerpo en actividad de enzimas sobre una superficie específica; en la vía de la lectina, la lectina fijadora de manosa (MBL) se asocia a una proteasa de serina, proteasa de serina asociada a MBL (MASP) activadora, para desempeñar la misma función que C1r:C1s; en la vía alternativa esta actividad enzimática la proporciona el factor D.

Paso en la vía	Proteína que proporciona función en la vía			Relación
	Alternativa	Lectina	Clásica	
Proteasa de serina iniciadora	D	MASP	C1s	Homóloga (C1s y MASP)
Unión covalente a la superficie celular	C3b	C4b		Homóloga
C3/convertasa C5	Bb	C2b		Homóloga
Control de activación	CR1 H	CR1 C4BP		Homóloga idéntica
Opsonización	C3b			Idéntica
Inicio de vía efectora	C5b			Idéntica
Inflamación local	C5a, C3a			Idéntica
Estabilización	P	Ninguna		Única

Una vez formada sobre una superficie que la hace estable, la convertasa C3bBb causa escisión con rapidez de C3 a C3b, que puede unirse al patógeno y actuar como una opsonina o reiniciar la vía para formar otra molécula de convertasa C3bBb. De esta manera, la vía alternativa se activa por medio de un lazo de amplificación, que puede ocurrir sobre la superficie de un patógeno o sobre células hospedadoras dañadas pero no sobre células o tejidos normales del hospedador. Dicho lazo permite que la vía alternativa contribuya a la activación del complemento inicialmente desencadenada por medio de las vías clásica o de la lectina (fig. 2-25).

Las convertasas C3 que se producen por la activación de las vías clásica y de la lectina (C4b2b) y por la vía alternativa (C3bBb) al parecer son distintas. El entendimiento del sistema del complemento se simplifica un poco mediante reconocimiento de las estrechas relaciones evolutivas entre las diferentes proteínas del complemento (fig. 2-35). De este modo, los zimógenos del complemento, factor B y C2, son proteínas estrechamente relacionadas, codificadas por genes homólogos localizados en tándem dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 del ser humano. Además, sus asociados de unión respectivos, C3 y C4, contienen enlaces tioéster que proporcionan el medio de fijar de manera covalente las convertasas C3 a la superficie de un patógeno. Sólo un componente de la vía alternativa parece por completo no relacionado con sus equivalentes funcionales en las vías clásica y de la lectina: la proteasa de serina iniciadora, factor D. El factor D también puede distinguirse como la única proteasa activadora del sistema de complemento que circula como una enzima activa más que como un zimógeno. Esto es necesario para el inicio de la vía alternativa por medio de la división del factor B unido a C3 activado de modo espontáneo, y seguro para el hospedador porque el factor D no tiene otro sustrato que el factor B unido a C3b. Esto significa que el factor D encuentra su sustrato sólo a una concentración muy baja en el plasma, y en superficies de patógeno donde se permite que proceda la vía alternativa de activación del complemento.

La comparación de las diferentes vías de activación del complemento ilustra el principio general de que la mayor parte de los mecanismos efectores inmunitarios que pueden activarse de una manera no clonal como parte de la respuesta no adaptativa temprana contra infección se han aprovechado durante la evolución para utilizarse como mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa. Es casi seguro que la respuesta adaptativa evolucionó al añadir reconocimiento específico al sistema no adaptativo original. Esto se ilustra con particular claridad en el sistema del complemento, porque aquí los componentes están definidos y puede observarse que los homólogos funcionales están relacionados desde el punto de vista evolutivo.

2-18 La convertasa C3 unida a superficie deposita grandes números de fragmentos de C3b sobre las superficies de patógenos y genera actividad de convertasa C5

La formación de convertasas C3 es el punto en el cual convergen las tres vías de la activación del complemento, porque tanto la convertasa C4b2a de la vía clásica y de la vía de la lectina, como la convertasa C3bBb de la vía alternativa tienen la misma actividad, e inician los mismos eventos subsiguientes. Ambas dividen C3 hacia C3b y C3a. C3b se une de modo covalente por medio de su enlace tioéster a moléculas adyacentes en la superficie del patógeno; de otra manera queda inactivado por hidrólisis. C3 es la proteína del complemento más abundante en el plasma; ocurre a una concentración de 1.2 mg ml^{-1}, y hasta 1 000 moléculas de C3b pueden unirse en un sitio más cercano de una convertasa C3 activa única (fig. 2-34). De este modo, el principal efecto de la activación del complemento es depositar grandes cantidades de C3b sobre la superficie del patógeno infectante, donde forma una cubierta con enlace covalente que puede señalar la destrucción final del patógeno por fagocitos.

El siguiente paso en la cascada es la generación de las convertasas C5. En las vías clásica y de la lectina, se forma una convertasa C5 mediante la unión de C3b a C4b2a para dar C4b2a3b. De la misma manera, la convertasa C5 de la vía alternativa se forma mediante la unión de C3b a la convertasa C3 para formar C3b$_2$Bb. C5 es captada por estos complejos de convertasa C5 a través de la unión a un sitio aceptor sobre C3b y, así, se hace susceptible la escisión por la actividad de proteasa de serina de C2a o Bb. Esta reacción, que genera C5b y C5a, es mucho más limitada que la división de C3, porque C5 sólo puede dividirse cuando se une a C3b que, a su vez, está unido a C4b2a o C3bBb para formar el complejo de convertasa C5 activo. De este modo, el complemento activado mediante las tres vías lleva a la unión de grandes números de moléculas de C3b sobre la superficie del patógeno, la generación de un número más limitado de moléculas de C5b, y la liberación de C3a y C5a (fig. 2-36).

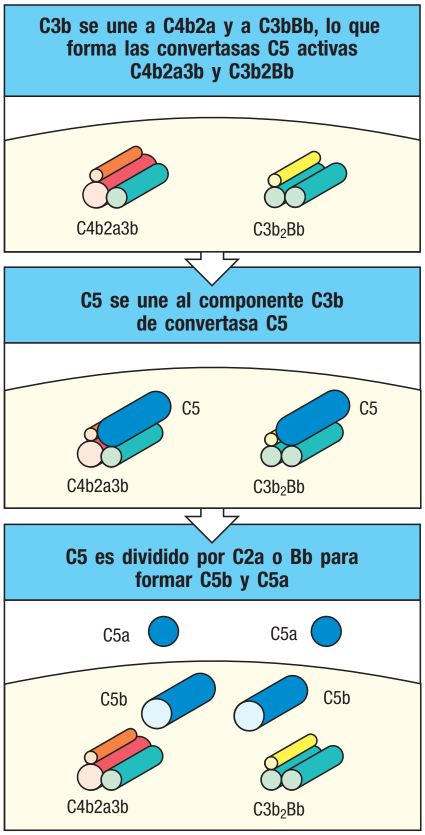

C3b se une a C4b2a y a C3bBb, lo que forma las convertasas C5 activas C4b2a3b y C3b2Bb
C4b2a3b
C3b$_2$Bb
C5 se une al componente C3b de convertasa C5
C5
C5
C4b2a3b
C3b$_2$Bb
C5 es dividido por C2a o Bb para formar C5b y C5a
C5a
C5a
C5b
C5b
C4b2a3b
C3b$_2$Bb

Fig. 2-36. El componente del complemento C5 se divide cuando es captado por una molécula de C3b que forma parte de un complejo de convertasa de C5. Las convertasas de C5 se forman cuando C3b se une a la convertasa de C3 de la vía clásica o de la vía de la lectina C4b2a para formar C4b2a3b, o a la convertasa de C3 de la vía alternativa C3bBb para formar C3b2Bb (panel superior). C5 se une a C3b en estos complejos (panel central). C5 se divide mediante la enzima activa C2a o Bb para formar C5b y el mediador inflamatorio C5a (panel inferior). Al contrario de C3b y C4b, C5b no se une de manera covalente a la superficie celular. La producción de C5b inicia el ensamblaje de los componentes terminales del complemento.

2-19 La fagocitosis de patógenos marcados con complemento está mediada por receptores de proteínas del complemento

La acción de mayor importancia del complemento es facilitar la captación y destrucción de patógenos por células fagocíticas. Esto ocurre mediante el reconocimiento específico de componentes del complemento unidos por **receptores de complemento (CR)** sobre fagocitos. Tales receptores se unen a patógenos opsonizados con componentes del complemento: dicha opsonización es una función importante de C3b y sus derivados proteolíticos. C4b también actúa como una opsonina pero tiene una participación relativamente menor, debida en su mayor parte a que se genera mucho más C3b que C4b.

En la figura 2-37 se listan los seis tipos conocidos de receptores para componentes del complemento unidos, con sus funciones y distribuciones. El mejor caracterizado es el receptor de C3b **CR1 (CD35)**, expresado tanto en macrófagos como en neutrófilos. La unión de C3b a CR1 no estimula por sí misma la fagocitosis, pero puede llevar a ésta en presencia de otros mediadores inmunitarios que activan a los macrófagos. Por ejemplo, el fragmento de complemento pequeño C5a puede activar a macrófagos para que ingieran bacterias unidas a sus receptores de CR1 (fig. 2-38). C5a se une a otro receptor expresado por macrófagos, el **receptor de C5a**, que tiene siete dominios transmembrana. Los receptores de este tipo se acoplan con proteínas de unión a nucleótido guanina intracelulares

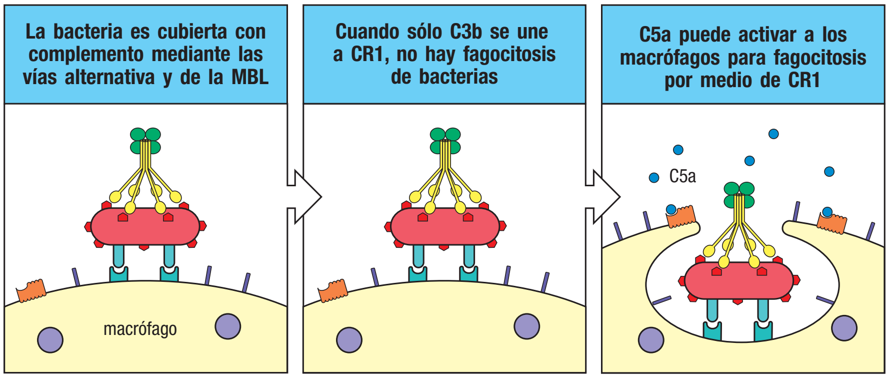
Fig. 2-37. Distribución y función de los receptores de superficie celular para proteínas del complemento. Hay varios receptores específicos para diferentes componentes del complemento unidos y sus fragmentos. CR1 y CR3 tienen especial importancia en la inducción de la fagocitosis de bacterias con componentes del complemento unidos a su superficie. CR2 se encuentra principalmente sobre células B, donde también forma parte del complejo correceptor de estas células y el receptor mediante el cual el virus de Epstein-Barr infecta de modo selectivo a las células B, lo que origina mononucleosis infecciosa. CR1 y CR2 comparten características estructurales con las proteínas reguladoras del complemento que se unen a C3b y a C4b. CR3 y CR4 son integrinas; se sabe que CR3 es importante para la adhesión y para la migración de leucocitos, mientras que respecto a CR4 sólo se sabe que funciona en respuestas fagocíticas. Los receptores C5a y C3a son receptores acoplados a proteína con siete dominios transmembrana. Las FDC, células dendríticas foliculares, no participan en la inmunidad innata y se comentan en capítulos posteriores.

Receptor	Especificidad	Funciones	Tipos de células
CR1 (CD35)	C3b, C4bi C3b	Promueve la descomposición de C3b y C4b. Estimula la fagocitosis. Transporte de complejos inmunitarios por eritrocitos	Eritrocitos, macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, células B, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Virus de Epstein-Barr	Parte de correceptor de célula B Receptor del virus de Epstein-Barr	Células B, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Estimula la fagocitosis	Macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, FDC
CR4 (gp150, 95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Estimula la fagocitosis	Macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, células dendríticas
Receptor de C5a	C5a	La unión de C5a activa a la proteína G	Células endoteliales, células cebadas, fagocitos
Receptor de C3a	C3a	La unión de C3a activa a la proteína G	Células endoteliales, células cebadas, fagocitos

llamadas proteínas G, y el receptor C5a emite señales de esta manera. Las proteínas relacionadas con la matriz extracelular, como la fibronectina, también pueden contribuir a la activación de fagocitos; éstas se encuentran cuando los fagocitos se reclutan hacia tejido conjuntivo y se activan ahí.

Otros tres receptores del complemento, **CR2** (también conocido como **CD21**), **CR3 (CD11b:CD18)**, y **CR4 (CD11c:CD18)**, se unen a formas inactivadas de C3b que permanecen fijas a la superficie del patógeno. Al igual que varios otros componentes clave del complemento, C3b está sujeto a mecanismos reguladores y puede causar escisión hacia derivados que no pueden formar una convertasa activa. Uno de los derivados inactivos de C3b, conocido como iC3b (sección 2-17) actúa como una opsonina por sus propias características cuando es unido por el receptor del complemento CR3. Al contrario de la unión de iC3b a CR1, la unión de iC3b a CR3 es suficiente para estimular la fagocitosis. Un segundo producto de desintegración de C3b, llamado **C3dg**, sólo se une a CR2. Este último se encuentra sobre células B como parte de un complejo de correceptor que puede aumentar la señal recibida por medio del receptor de inmunoglobulina específico para antígeno. De este

Fig. 2-38. La anafilatoxina C5a puede aumentar la fagocitosis de microorganismos opsonizados. La activación del complemento, sea mediante la vía alternativa o la vía de la lectina fijadora de manosa, conduce al depósito de C3b sobre la superficie del microorganismo (panel izquierdo). C3b puede unirse mediante el receptor del complemento CR1 sobre la superficie de fagocitos, pero esto por sí mismo no basta para inducir la fagocitosis (panel central). Los fagocitos también expresan receptores para la anafilatoxina C5a, y la unión de C5a ahora activará a la célula para fagocitar microorganismos unidos por medio de CR1 (panel derecho).



La bacteria es cubierta con complemento mediante las vías alternativa y de la MBL

Cuando sólo C3b se une a CR1, no hay fagocitosis de bacterias

C5a puede activar a los macrófagos para fagocitosis por medio de CR1 modo, una célula B cuyo receptor de antígeno es específico para cierto patógeno, recibirá una señal fuertemente incrementada al momento de la unión a su patógeno si también está cubierto con C3dg. Por ende, la activación del complemento puede contribuir a producir una fuerte respuesta de anticuerpos (caps. 6 y 9). Este ejemplo de cómo una respuesta inmunitaria humoral innata puede contribuir a activar inmunidad humoral adaptativa corre paralela con la contribución hecha por la respuesta celular innata de macrófagos y células dendríticas al inicio de una respuesta de células T, y que se comenta más adelante en este capítulo.

La participación central de la opsonización por C3b y sus fragmentos inactivos en la destrucción de patógenos extracelulares puede observarse en los defectos de diversas enfermedades por deficiencia de complemento. Los individuos con deficiencia de cualquiera de los componentes tardíos del complemento se afectan relativamente poco, y sólo muestran aumento de la susceptibilidad a infecciones por *Neisseria*, pero las personas con deficiencia de C3 o de moléculas que catalizan el depósito de C3b muestran incremento de la susceptibilidad a infección por una amplia gama de bacterias extracelulares (cap. 12).

2-20 Fragmentos pequeños de algunas proteínas del complemento pueden iniciar una respuesta inflamatoria local

Los fragmentos pequeños del complemento C3a, C4a y C5a actúan sobre receptores específicos (fig. 2-37) para producir respuestas inflamatorias locales. Cuando se producen en grandes cantidades o se inyectan por vía sistémica, inducen un colapso circulatorio generalizado, lo que produce un síndrome parecido a choque, similar al que se observa en una reacción alérgica sistémica que comprende anticuerpos IgE (cap. 13). Tal reacción se denomina **choque anafiláctico** y, por consiguiente, estos fragmentos pequeños del complemento a menudo se denominan **anafilatoxinas**. De los tres, C5a tiene la actividad biológica específica más alta. Los tres inducen contracción del músculo liso y aumentan la permeabilidad vascular, pero C5a y C3a también actúan sobre las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos para inducir moléculas de adhesión. Además, C3a y C5a pueden activar las células cebadas que se encuentran en tejidos submucosos para que liberen mediadores como histamina y TNF-α que causan efectos similares. Los cambios inducidos por C5a y C3a reclutan anticuerpos, complemento y células fagocíticas hacia el sitio de una infección (fig. 2-39), y el incremento de líquido en los tejidos acelera el movimiento de células presentadoras de antígeno que portan patógenos hacia los ganglios linfáticos locales, lo que contribuye al inicio expedito de la respuesta inmunitaria adaptativa.

C5a también actúa de manera directa sobre neutrófilos y monocitos para aumentar su adherencia a las paredes de los vasos, su migración hacia sitios de depósito de antígeno, y su capacidad para ingerir partículas. C5a también incrementa la expresión de CR1 y CR3 sobre la superficie de estas células. De este modo, C5a, y en menor grado C3a y C4a, actúan en forma conjunta con otros componentes del complemento para acelerar la destrucción de patógenos por fagocitos. C5a y C3a emiten señales por medio de receptores transmembrana que activan proteínas G; de esta manera, la acción de C5a en la atracción de neutrófilos y monocitos es análoga a la de las quimiocinas, que también actúan por medio de proteínas G para controlar la migración celular.

2-21 Las proteínas terminales del complemento se polimerizan para formar poros en membranas que pueden destruir a ciertos patógenos

Uno de los efectos importantes de la activación de complemento es el montaje de los componentes terminales de este último (fig. 2-40) para formar un complejo de ataque de membrana. Las reacciones que llevan a la formación de este complejo se muestran de modo esquemático y en imágenes de microscopia en la figura 2-41. El resultado final es un poro en la membrana de bicapa lipídica, que

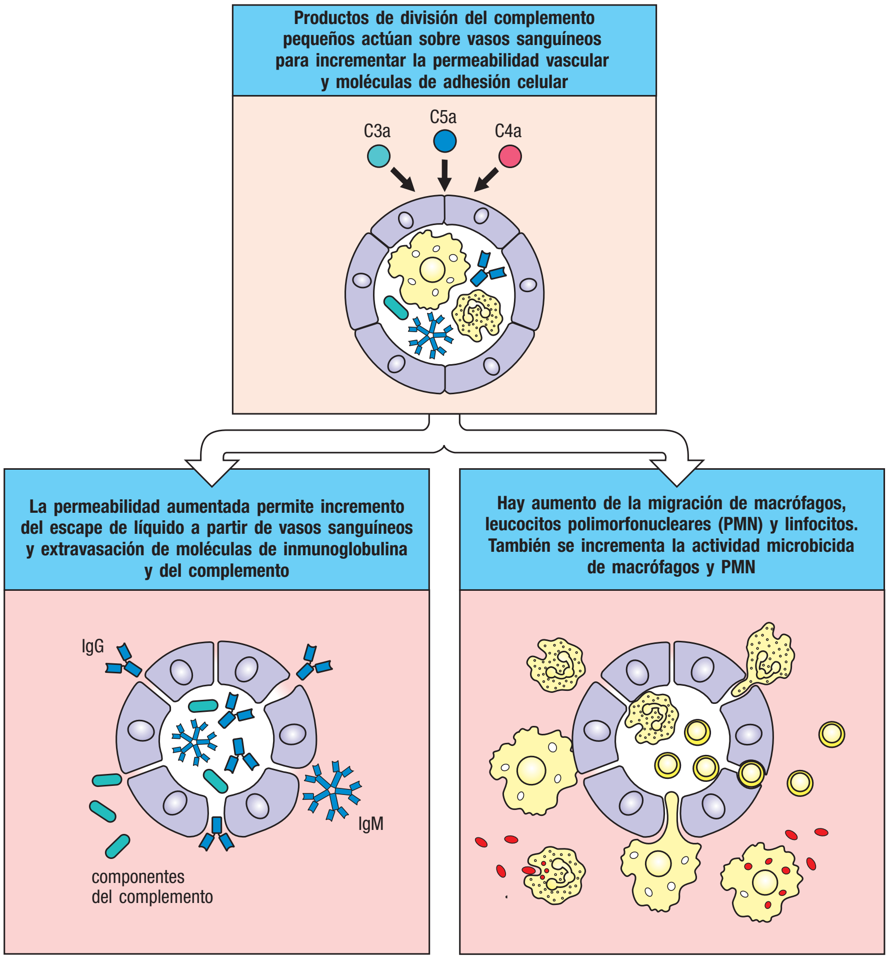

Productos de división del complemento pequeños actúan sobre vasos sanguíneos para incrementar la permeabilidad vascular y moléculas de adhesión celular
C3a
C5a
C4a
La permeabilidad aumentada permite incremento del escape de líquido a partir de vasos sanguíneos y extravasación de moléculas de inmunoglobulina y del complemento
IgG
IgM
componentes del complemento
Hay aumento de la migración de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares (PMN) y linfocitos. También se incrementa la actividad microbicida de macrófagos y PMN

Fig. 2-39. Los fragmentos pequeños del complemento, en especial C5a, pueden inducir respuestas inflamatorias locales. Los fragmentos pequeños del complemento tienen actividad diferencial: C5a es más activo que C3a, que es más activo que C4a. Causan respuestas inflamatorias regionales al actuar de manera directa sobre vasos sanguíneos locales, lo que estimula un incremento del flujo sanguíneo, de la permeabilidad vascular y de la unión de fagocitos a células endoteliales. C5a también activa a las células cebadas (que no se muestran) para que liberen mediadores, como histamina y TNF-α, que contribuyen con la respuesta inflamatoria. El aumento del diámetro y de la permeabilidad del vaso causa la acumulación de proteínas y de líquido. Esta última incrementa el drenaje linfático y lleva a patógenos y sus componentes antigénicos hacia ganglios linfáticos cercanos. Los anticuerpos, el complemento y las células reclutados de este modo participan en la eliminación de patógenos al aumentar la fagocitosis. Los fragmentos pequeños del complemento también pueden incrementar de manera directa la actividad de los fagocitos.

Fig. 2-40. Los componentes terminales del complemento se ensamblan para formar el complejo de ataque de membrana.

Los componentes terminales del complemento que forman el complejo de ataque de membrana

Proteína natural	Componente activo	Función
C5	C5a	Mediador peptídico pequeño de inflamación (actividad alta)
	C5b	Inicia el montaje del sistema de ataque de membrana
C6	C6	Se une a C5b; forma el aceptor para C7
C7	C7	Se une a C5b6; el complejo anfifílico se inserta en la bicapa lipídica
C8	C8	Se une a C5b67; inicia la polimerización de C9
C9	$C9_n$	Polimeriza a C5b678 para formar un canal que abarca la membrana, lo que lisa la célula

destruye la integridad de la membrana. Se cree que esto mata al patógeno al destruir el gradiente de protón a través de la membrana celular del agente.

El primer paso en la formación del complejo de ataque de membrana es la división de C5a por una convertasa C5 para liberar C5b (fig. 2-36). Durante las etapas siguientes (fig. 2-41), C5b inicia el montaje de los componentes más tardíos del complemento, y su inserción en la membrana celular. En primer lugar, una molécula de C5b se une a una de C6, y el complejo de C5b6 se une después a una molécula de C7. Esta reacción conduce a un cambio conformacional en las moléculas constituyentes, con la exposición de un sitio hidrófobo en C7, que se inserta en la bicapa lipídica. Se exponen sitios hidrófobos similares en los componentes más tardíos C8 y C9 cuando se unen al complejo, lo que permite que estas proteínas también se inserten en la bicapa lipídica. C8 es un complejo de dos proteínas, C8β y C8α-γ. La proteína C8β también se une a C5b, y la unión de C8β al complejo de C5b67 relacionado con membrana permite que el dominio hidrófobo de C8α-γ se inserte en la bicapa lipídica. Por último, C8α-γ induce la polimerización de 10 a 16 moléculas de C9 hacia una estructura formadora de poro llamada el complejo de ataque de membrana. Dicho complejo, que se muestra de manera esquemática y mediante microscopia electrónica en la figura 2-41, tiene una cara externa hidrófoba, que le permite relacionarse no sólo con la bicapa lipídica, sino con un canal interno hidrofílico. El diámetro de este canal es de alrededor de 100 Å, lo que permite el paso libre de solutos y agua a través de la bicapa lipídica. La alteración de esta última causa pérdida de la homeostasia celular, alteración del gradiente de protón a través de la membrana, penetración de enzimas como lisozima hacia las células, y destrucción final del patógeno.

Si bien el efecto del complejo de ataque de membrana es muy notorio, en particular en demostraciones experimentales en las cuales se usan anticuerpos contra membranas celulares de eritrocitos para desencadenar la cascada del complemento, la importancia de estos componentes en la defensa del hospeda-

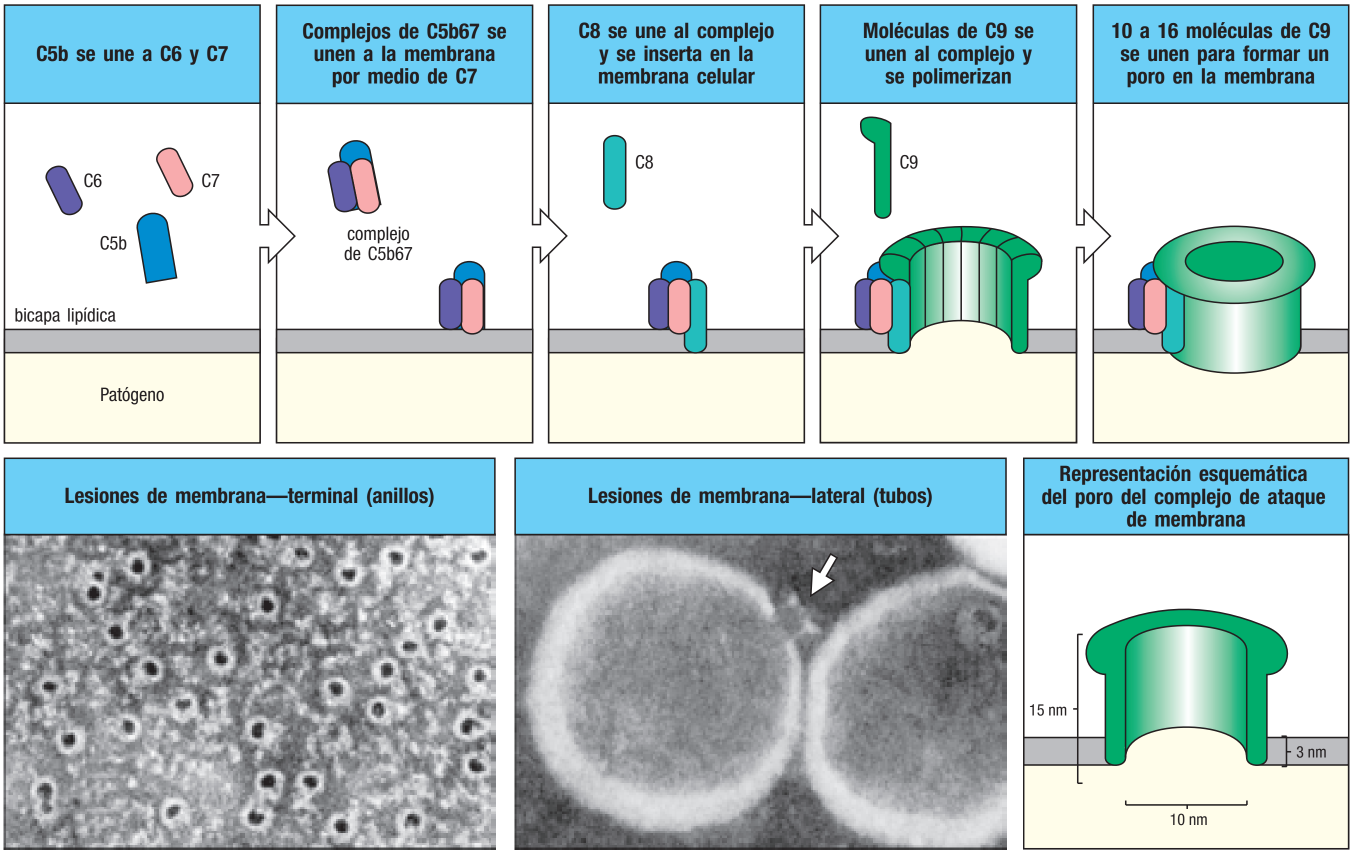

C5b se une a C6 y C7
C6
C7
C5b
bicapa lipídica
Patógeno
Complejos de C5b67 se unen a la membrana por medio de C7
complejo de C5b67
C8 se une al complejo y se inserta en la membrana celular
C8
Moléculas de C9 se unen al complejo y se polimerizan
C9
10 a 16 moléculas de C9 se unen para formar un poro en la membrana
Lesiones de membrana—terminal (anillos)
Lesiones de membrana—lateral (tubos)
Representación esquemática del poro del complejo de ataque de membrana
15 nm
3 nm
10 nm

Fig. 2-41. El montaje del complejo de ataque de membrana genera un poro en la bicapa lipídica de membrana. La secuencia de pasos y su aspecto aproximado se muestran en esta figura de un modo esquemático. C5b desencadena el ensamblaje de un complejo de una molécula de C6, una de C7 y una de C8, en dicho orden. C7 y C8 sufren cambios conformacionales, lo que expone dominios hidrófobos que se insertan en la membrana. Este complejo causa daño moderado de membrana por sí solo, y sirve también para inducir la polimerización de C9, de nuevo con la exposición de un sitio hidrófobo. A continuación se añaden hasta 16 moléculas de C9 al ensamble para generar un conducto de 100 Å de diámetro en la membrana. Dicho conducto altera la membrana de la célula bacteriana y destruye la bacteria. Las micrografías electrónicas muestran membranas de eritrocitos con complejos de ataque de membrana en dos orientaciones, transversal y lateral. Fotografías cortesía de S. Bhakdi y J. Tranum-Jensen.

Deficiencia del componente C8 del complemento

dor parece ser bastante limitada. Hasta ahora, las deficiencias de componentes del complemento C5-C9 se han relacionado con susceptibilidad sólo a especies de *Neisseria*, la bacteria que causa la enfermedad de transmisión sexual gonorrea, y una forma frecuente de meningitis bacteriana. Así, está claro que las acciones opsonizantes e inflamatorias de los componentes más tempranos de la cascada del complemento tienen más importancia para la defensa del hospedador contra infección. La formación del complejo de ataque de membrana parece tener importancia sólo para la destrucción de algunos patógenos, aunque bien pudiera tener una participación importante en la inmunopatología (cap. 14).

2-22 Las proteínas de control del complemento regulan las tres vías de la activación del complemento y protegen al hospedador contra sus efectos destructivos

Dados los efectos destructivos del complemento, y la manera en la cual su activación se amplifica con rapidez por medio de una cascada de enzima desencadenada, no es de sorprender que haya varios mecanismos para prevenir su activación descontrolada. Como se ha observado, las moléculas efectoras del complemento se generan por medio de la activación secuencial de zimógenos, que están presentes en el plasma en forma inactiva. La activación de estos zimógenos por lo general ocurre sobre la superficie de un patógeno, y los fragmentos de complemento activados producidos en la cascada de reacciones consiguiente por lo general se unen cerca o se desactivan con rapidez mediante hidrólisis. Estas dos características de la activación del complemento actúan como salvaguardas contra activación descontrolada. Aun así, todos los componentes del complemento se activan de modo espontáneo a un índice bajo en el plasma, y los componentes del complemento activados a veces se unen a proteínas sobre las células hospedadoras. Las consecuencias en potencia dañinas se previenen mediante una serie de proteínas de control del complemento, que se resumen en la figura 2-42; éstas regulan la cascada del complemento en diferentes puntos. Como se observó en la exposición sobre la vía alternativa de activación del complemento (sección 2-16), muchas de estas proteínas de control protegen de manera específica a las

Fig. 2-42. Proteínas que regulan la actividad del complemento.

Proteínas reguladoras de las vías clásica y alternativa

Nombre (símbolo)	Participación en la regulación de la activación del complemento
Inhibidor de C1 (C1INH)	Se une a C1r y C1s activados, y los quita de C1q, y a MASP-2 activada, y la quita de MBL
Proteína de unión a CD4 (C4BP)	Se une a C4b, desplazando a C2a; cofactor para división de C4b por I
Receptor del complemento 1 (CR1)	Se une a C4b, desplazando a C2a, o C3b desplazando a Bb; cofactor para I
Factor H (H)	Se une a C3b, desplazando a Bb; cofactor para I
Factor I (I)	Proteasa de serina que divide a C3b y C4b; auxiliada por H, MCP, C4BP, o CR1
Factor acelerador de la descomposición (DAF)	Proteína de membrana que desplaza a Bb desde C3b y a C2a desde C4b
Proteína cofactor de membrana (MCP)	Proteína de membrana que promueve la inactivación de C3b y C4b por I
CD59 (protectina)	Evita la formación del complejo de ataque de membrana sobre células autólogas o alogénicas. Ampliamente expresado sobre membranas

células hospedadoras normales, mientras que permiten que la activación del complemento proceda sobre superficies de patógenos. Por ende, las proteínas del control del complemento permiten que este último distinga entre lo propio y lo extraño.

Edema angioneurótico hereditario

En la figura 2-43 se muestran las reacciones que regulan la cascada del complemento. En los dos paneles superiores se muestra de qué modo la activación de C1 se controla mediante un inhibidor de proteasa de serina plasmática o **serpina**, el inhibidor de C1 (C1INH). El C1INH se une a las enzimas activas C1r:C1s, y hace que se disocien de C1q, que permanece unido al patógeno. De esta manera, C1INH limita el tiempo durante el cual C1s activo puede dividir C4 y C2. Mediante los mismos medios, C1INH limita la activación espontánea de C1 en el plasma. Su importancia se observa en la enfermedad por deficiencia de C1INH **edema angioneurótico hereditario**, en el cual la activación espontánea crónica del complemento lleva a la producción de fragmentos divididos excesivos de C4 y C2. El fragmento pequeño de C2, C2b, se divide más hacia un péptido, la cinina C2, que causa hinchazón extensa; la más peligrosa es el edema local en la tráquea, puede llevar a sofocación. La bradicinina, que tiene acciones similares a las de la cinina C2, también se produce de un modo descontrolado en esta enfermedad, como resultado de la falta de inhibición de otra proteasa plasmática, la calicreína, un componente del sistema de cinina comentado en la sección 2-5, que se activa por daño de tejido y también se regula por C1INH. Esta enfermedad se corrige por completo mediante el reemplazo de C1INH. Los fragmentos activados grandes de C4 y C2, que en circunstancias normales se combinan para formar la convertasa C3, no dañan las células hospedadoras en esos pacientes porque C4b se inactiva con rapidez en el plasma (fig. 2-31), y no se forma la convertasa. Además, cualquier convertasa que se forme de manera incidental sobre una célula hospedadora se inactiva mediante los mecanismos descritos a continuación.

Deficiencia de factor I

El enlace tioéster de C3 y C4 activados es en extremo reactivo y no tiene un mecanismo para distinguir entre un grupo hidroxilo o amino aceptor sobre una célula hospedadora, y un grupo similar sobre la superficie de un patógeno. Diversos mecanismos protectores, mediados por otras proteínas, han evolucionado para asegurar que la unión de un pequeño número de moléculas de C3 o C4 a membranas de célula hospedadora de por resultado formación mínima de convertasa C3 y poca amplificación de activación del complemento. Casi todos estos mecanismos se mencionaron en la descripción de la vía alternativa (fig. 2-32), pero se consideran de nuevo aquí porque también son importantes reguladores de la convertasa de la vía clásica (fig. 2-43, segunda y tercera filas). Los mecanismos pueden dividirse en tres categorías. La primera cataliza la división de cualquier C3b o C4b que une a células hospedadoras hacia productos inactivos. La enzima reguladora del complemento responsable es la proteasa de serina plasmática factor I; circula en forma activa pero sólo puede dividir C3b y C4b cuando están unidos a una proteína cofactor de membrana. En tales circunstancias, el factor I divide C3b, primero hacia iC3b y luego más hacia C3dg, lo que causa inactivación de manera permanente. C4b se inactiva de modo similar mediante división hacia C4c y C4d. Hay dos proteínas de membrana celular que se unen a C3b y C4b, y poseen actividad de cofactor para el factor I; estas son MCP y CR1 (sección 2-17). Las paredes de células microbianas carecen de estas proteínas protectoras y no pueden promover la desintegración de C3b y C4b. En lugar de eso, tales proteínas actúan como sitios de unión para factor B y C2, y promueven la activación del complemento. La importancia del factor I se observa en personas con **deficiencia de factor I**, determinada por mecanismos genéticos. A causa de la activación incontrolada de complemento, las proteínas del mismo se agotan con rapidez, y esas personas sufren infecciones bacterianas repetidas, en especial por bacterias piógenas ubicuas.

También hay proteínas plasmáticas con actividad de cofactor para el factor I. C4b es unido por un cofactor conocido como **proteína de unión a C4b** (**C4BP**), la cual actúa de manera principal como un regulador de la vía clásica en la fase líquida. C3b se une en membranas celulares por proteínas cofactor como DAF y MCP. Estas moléculas reguladoras compiten con eficacia con el factor B por unión a C3b unido a células. Si el factor B "gana", como típicamente sucede sobre la

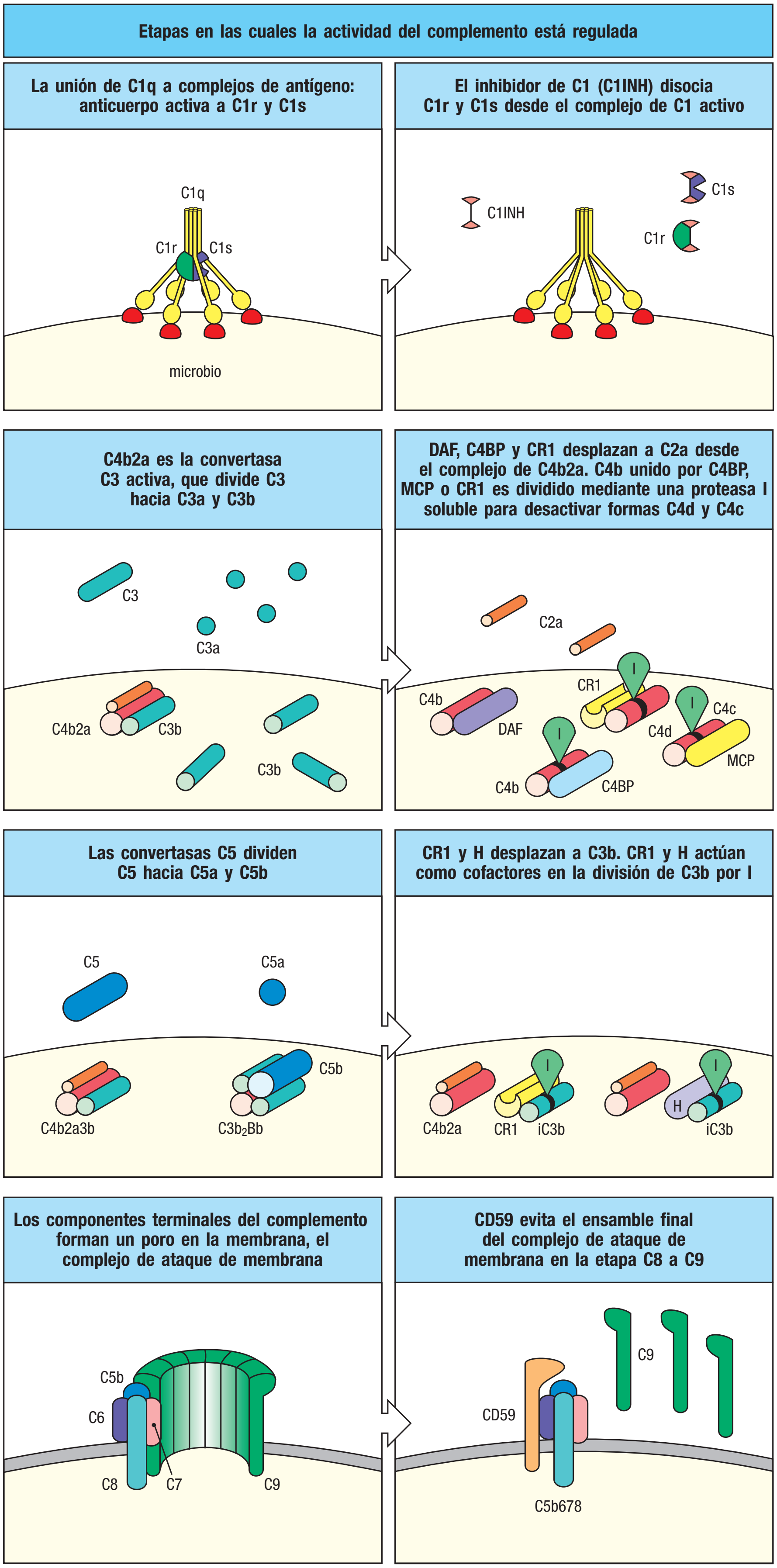


Fig. 2-43. La activación del complemento es regulada por una serie de proteínas que sirven para proteger a las células hospedadoras contra daño accidental. Éstas actúan en diferentes etapas de la cascada del complemento y disocian complejos o catalizan la degradación enzimática de proteínas del complemento unidas de manera covalente. Las etapas de la cascada del complemento se muestran esquemáticamente en el lado izquierdo de la figura y las reacciones reguladoras en el derecho. La convertasa de C3 de la vía alternativa es regulada de manera similar por DAF, CR1, MCP y factor H.

Etapas en las cuales la actividad del complemento está regulada

La unión de C1q a complejos de antígeno: anticuerpo activa a C1r y C1s

El inhibidor de C1 (C1INH) disocia C1r y C1s desde el complejo de C1 activo

C4b2a es la convertasa C3 activa, que divide C3 hacia C3a y C3b

DAF, C4BP y CR1 desplazan a C2a desde el complejo de C4b2a. C4b unido por C4BP, MCP o CR1 es dividido mediante una proteasa I soluble para desactivar formas C4d y C4c

Las convertasas C5 dividen C5 hacia C5a y C5b

CR1 y H desplazan a C3b. CR1 y H actúan como cofactores en la división de C3b por I

Los componentes terminales del complemento forman un poro en la membrana, el complejo de ataque de membrana

CD59 evita el ensamble final del complejo de ataque de membrana en la etapa C8 a C9

C1q
C1r
C1s
microbio
C1INH
C1s
C1r
C3
C3a
C4b2a
C3b
C3b
C2a
C4b
DAF
CR1
I
I
C4c
C4d
I
MCP
C4b
C4BP
C5
C5a
C5b
C4b2a3b
C3b$_2$Bb
I
I
H
C4b2a
CR1
iC3b
iC3b
C5b
C6
C8
C7
C9
C9
CD59
C5b678

superficie de un patógeno, se forma más C3bBb convertasa C3 y la activación del complemento se amplifica. Si DAF y MCP ganan, como ocurre sobre las células del hospedador, el factor I cataboliza el C3b unido hacia iC3b y C3dg, y la activación del complemento se inhibe. El equilibrio crítico entre la inhibición y la activación del complemento sobre las superficies celulares se observa en individuos heterocigotos para mutaciones en las proteínas reguladoras MCP, factor I o factor H. En esos individuos la concentración de proteínas reguladoras funcionales está reducida, y la inclinación de la balanza hacia la activación del complemento conduce a predisposición de **síndrome hemolítico-urémico**, una enfermedad que se caracteriza por daño de plaquetas y eritrocitos, e inflamación de los riñones, como resultado del control ineficaz de la activación del complemento.

La competencia entre DAF o MCP y factor B por unión a C3b unido a la superficie es un ejemplo del segundo mecanismo para inhibir la activación del complemento sobre células hospedadoras. Varias proteínas inhiben de manera competitiva la unión de C2 a C4b unido a células, y de factor B a C3b unido a células, lo que inhibe la formación de convertasa. Tales proteínas se unen a C3b y C4b sobre la superficie celular, y median también protección contra complemento a través de un tercer mecanismo, que es aumentar la disociación de C4b2a y convertasas C3bBb que ya se han formado. Las moléculas de membrana de la célula hospedadora que regulan el complemento por medio de estos dos mecanismos comprenden DAF y CR1, que promueven la disociación de convertasa además de su actividad de cofactor. Todas las proteínas que se unen a las moléculas C4b y C3b homólogas comparten una o más copias de un elemento estructural llamado la repetición de consenso corto (SCR), repetición de proteína de control de complemento (CCP), o dominio sushi (en especial en Japón).

Además de los mecanismos para prevenir la formación de convertasa C3 y el depósito de C4 y C3 sobre membranas celulares, también hay mecanismos inhibidores que evitan la inserción inapropiada de complejo de ataque de membrana hacia membranas. En la sección 2-21 se mencionó que el complejo de ataque de membrana se polimeriza sobre moléculas de C5b creadas por la acción de la convertasa C5. Este complejo se inserta principalmente en membranas celulares adyacentes al sitio de la convertasa C5; o sea, cerca del sitio de activación de complemento sobre un patógeno. De cualquier modo, algunos complejos de ataque de membrana recién formados se pueden difundir desde el sitio de activación del complemento e insertarse en membranas de células hospedadoras adyacentes. Varias proteínas plasmáticas, entre las que destacan la vitronectina, también conocida como proteína S, se unen al complejo C5b67 e inhiben su inserción al azar hacia membranas celulares. Las membranas de células hospedadoras también contienen una proteína intrínseca, **CD59** o **protectina**, que inhibe la unión de C9 al complejo C5b678 (fig. 2-43, fila inferior). CD59 y DAF están enlazados a la superficie celular mediante una cola de glucosilfosfatidilinositol (GPI), como muchas otras proteínas de membrana periféricas. Una de las enzimas comprendidas en la síntesis de colas de GPI se codifica en el cromosoma X. En personas con una mutación somática en este gen en una clona de células hematopoyéticas, tanto CD59 como DAF no funcionan. Esto causa la enfermedad **hemoglobinuria paroxística nocturna**, que se caracteriza por episodios de lisis intravascular de eritrocitos por complemento. Los eritrocitos que sólo carecen de CD59 también son susceptibles a destrucción como resultado de activación espontánea de la cascada del complemento.

Resumen

El sistema de complemento es uno de los principales mecanismos mediante los cuales el reconocimiento de patógenos se convierte en una defensa eficaz del hospedador contra la infección inicial. El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que pueden activarse de modo directo por patógenos, o indirecto por anticuerpos unidos a patógeno, lo que causa una cascada de reacciones que ocurre sobre la superficie de los patógenos y genera componentes activos con diversas funciones efectoras. Hay tres vías de activación del complemento: la vía clásica, que se desencadena en forma directa por patógenos o de manera indirecta por unión de anticuerpo a la superficie del patógeno; la vía de la lectina, y la vía alternativa, que también proporciona un lazo de amplificación para las otras dos vías. Las tres vías pueden iniciarse en forma independiente de anticuerpos como parte de la inmunidad innata. Los fenómenos tempranos en todas las vías constan de una secuencia de reacciones de división en las cuales el producto de división de mayor tamaño se une de manera covalente a la superficie del patógeno y contribuye a la activación del siguiente componente. Las vías convergen con la formación de una enzima convertasa C3, que divide a C3 para producir el componente activo del complemento C3b. La unión de grandes números de moléculas de C3b al patógeno es el evento fundamental en la activación del complemento. Los componentes de complemento unidos, en especial C3b unido y sus fragmentos inactivos, son reconocidos por receptores de complemento específicos sobre células fagocíticas, que fagocitan patógenos opsonizados por C3b y sus fragmentos inactivos. Los fragmentos de división pequeños de C3, C4 y en especial C5, reclutan fagocitos hacia sitios de infección y los activan al unirse a receptores acoplados a proteína G triméricos específicos. Juntas, estas actividades promueven la captación y destrucción de patógenos por fagocitos. Las moléculas de C3b que se unen a la convertasa C3 inician los eventos tardíos, al unirse a C5 para hacerlo susceptible a división por C2a o Bb. El fragmento C5b de mayor tamaño desencadena el montaje de un complejo de ataque de membrana, que puede originar lisis de ciertos patógenos. La actividad de componentes del complemento está regulada por un sistema de proteínas reguladoras que evitan daño de tejidos como resultado de unión inadvertida de componentes del complemento activados a células hospedadoras, o de activación espontánea de componentes del complemento en el plasma.

Respuestas innatas inducidas a la infección

En la parte final de este capítulo se describen las respuestas inducidas de la inmunidad innata. Éstas dependen de las citocinas y quimiocinas que se producen en respuesta al reconocimiento de patógeno, y son las primeras que se presentarán. Las quimiocinas son una familia grande de moléculas quimioatrayentes con una función fundamental en la migración de leucocitos. Asimismo, las moléculas de adhesión tienen una función fundamental en este proceso, y se consideran también en forma breve. Después se revisa con mayor detalle el modo en que las quimiocinas y las citocinas derivadas de macrófago promueven la respuesta fagocítica por medio del reclutamiento y producción de fagocitos frescos, y la producción de moléculas opsonizantes adicionales por medio de las reacciones de fase aguda. Asimismo, se aborda la función de las citocinas conocidas como **interferones**, que se inducen por infección vírica, y una clase de células linfoides, conocidas como **linfocitos citolíticos (NK)**, que son activados por interferones para contribuir a la respuesta innata del hospedador contra virus y otros patógenos intracelulares. También se comentan los **linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato (ILL)**, que contribuyen a respuestas rápidas a infección al actuar en etapas tempranas pero utilizan un grupo limitado de segmentos de gen que codifica para receptor de antígeno (sección 1-11) para sintetizar inmunoglobulinas y receptores de célula T. Las respuestas innatas inducidas pueden eliminar con éxito la infección o contenerla mientras se desarrolla una respuesta adaptativa. La inmunidad adaptativa aprovecha muchos de los mismos mecanismos efectores que utiliza el sistema inmunitario innato, pero la inmunidad adaptativa puede dirigirlos con mucha mayor precisión. De esta manera, las células T específicas para antígeno activan las propiedades microbicidas y secretoras de citocina de macrófagos que albergan a patógenos, los anticuerpos activan complemento, actúan como opsoninas directas para fagocitos, y estimulan a los linfocitos citolíticos para que destruyan células infectadas. Además, la respuesta inmunitaria adaptativa utiliza citocinas y quimiocinas de forma similar a la de la inmunidad innata para inducir respuestas inflamatorias que promueven el flujo de anticuerpos y linfocitos efectores hacia sitios de infección. Los mecanismos efectores descritos aquí son útiles para la comprensión de los capítulos subsiguientes que se enfocan en la inmunidad adaptativa.

2-23 Los macrófagos activados secretan una gama de citocinas que tienen diversos efectos locales y a distancia

Las **citocinas** (Apéndice III) son proteínas pequeñas (alrededor de 25 kDa) liberadas por diversas células en el cuerpo, por lo general en respuesta a un estímulo activador, e inducen respuestas mediante la unión a receptores específicos. Pueden actuar de manera autocrina, afectando la conducta de las células que libera la citocina; de forma paracrina, al afectar la conducta de células adyacentes, y algunas citocinas son suficientemente estables como para actuar de una manera endocrina, afectando la conducta de células distantes, aunque esto depende de su capacidad para entrar a la circulación, y de su vida media en la sangre.

Las citocinas secretadas por macrófagos en respuesta a patógenos son un grupo diverso de moléculas desde el punto de vista estructural que incluye interleucina-1β (IL-1β), IL-6, IL-12, TNF-α, y la quimiocina CXCL8 (antes conocida como IL-8). El nombre **interleucina (IL)** seguido por un número (p. ej., IL-1, IL-2) se estableció en un intento por crear una nomenclatura estandarizada para moléculas secretadas por leucocitos, y que actúan sobre los mismos. Aun así, esto causó confusión cuando se descubrió un número siempre creciente de citocinas con diversos orígenes, estructuras y efectos, y aunque todavía se usa la designación IL, se espera que finalmente se establezca una nomenclatura basada en la estructura de la citocina. En el Apéndice III se listan las citocinas por orden alfabético, junto con sus receptores. Hay dos familias estructurales importantes de citocinas: la familia de la **hematopoyetina**, que incluye hormonas de crecimiento y muchas interleucinas con funciones en la inmunidad tanto adaptativa como innata, y la **familia del TNF**, de la cual el prototipo es el TNF-α, que funciona en las inmunidades innata y adaptativa e incluye muchos miembros unidos a membrana. De las interleucinas derivadas de macrófago, IL-6 pertenece a la familia grande de hematopoyetinas, el TNF-α forma parte de la familia del TNF, y la IL-1 e IL-12 son distintas desde el punto de vista estructural. Todas tienen efectos locales y sistémicos importantes que contribuyen a ambas inmunidades y se resumen en la figura 2-44.

El reconocimiento de diferentes clases de patógenos por fagocitos y células dendríticas puede comprender señalización por medio de diferentes receptores, como los diferentes TLR, y causar cierta variación de las citocinas inducidas. De esta forma pueden activarse de manera selectiva las respuestas apropiadas conforme las citocinas liberadas organizan la siguiente fase de la defensa del hospedador. Se revisa también la forma en que el TNF-α, que se desencadena por patógenos que portan LPS, tiene importancia particular en la contención de infección por estos agentes, y cómo la liberación de diferentes quimiocinas puede reclutar y activar diferentes tipos de células efectoras.

2-24 Las quimiocinas liberadas por fagocitos y células dendríticas reclutan células hacia sitios de infección

Entre las citocinas liberadas por tejidos durante las fases más tempranas de infección se encuentran miembros de una familia de citocinas quimioatrayentes conocidas como **quimiocinas** (listadas por separado en el apéndice IV). Tales proteínas pequeñas inducen quimiotaxis dirigida en células con capacidad de respuesta cercanas, y se descubrieron sólo en fecha relativamente reciente. Dado que se detectaron por vez primera en valoraciones de citocina, inicialmente se denominaron interleucinas: la interleucina-8 (ahora conocida como CXCL8) fue la primera quimiocina que se clonó y caracterizó, y aún es típica de esta familia. Todas

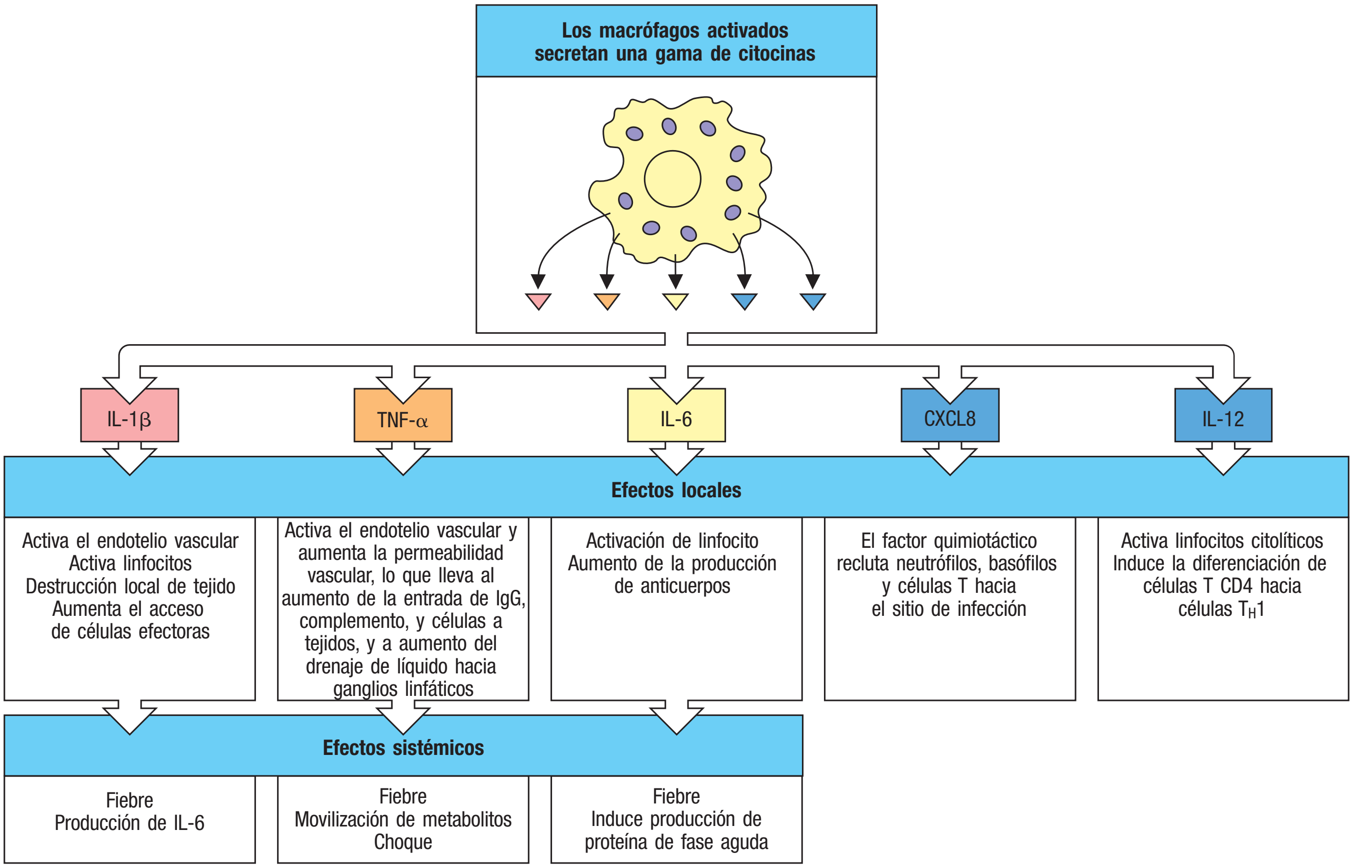

Los macrófagos activados secretan una gama de citocinas
IL-1β
TNF-α
IL-6
CXCL8
IL-12
Efectos locales
Activa el endotelio vascular
Activa linfocitos
Destrucción local de tejido
Aumenta el acceso de células efectoras
Activa el endotelio vascular y aumenta la permeabilidad vascular, lo que lleva al aumento de la entrada de IgG, complemento, y células a tejidos, y a aumento del drenaje de líquido hacia ganglios linfáticos
Activación de linfocito
Aumento de la producción de anticuerpos
El factor quimiotáctico recluta neutrófilos, basófilos y células T hacia el sitio de infección
Activa linfocitos citolíticos
Induce la diferenciación de células T CD4 hacia células T_H1
Efectos sistémicos
Fiebre
Producción de IL-6
Fiebre
Movilización de metabolitos
Choque
Fiebre
Induce producción de proteína de fase aguda

Fig. 2-44. Las citocinas importantes secretadas por macrófagos en respuesta a productos bacterianos son IL-1β, IL-6, CXCL8, IL-12 y TNF-α. El TNF-α es un inductor de una respuesta inflamatoria local que ayuda a contener infecciones. También tiene efectos sistémicos, muchos de los cuales son perjudiciales (sección 2-27). La quimiocina CXCL8 también participa en la respuesta inflamatoria local; ayuda a atraer neutrófilos hacia el sitio de infección. La IL-1β, la IL-6 y el TNF-α tienen una función crucial en la inducción de la respuesta de fase aguda en el hígado (sección 2-28) e inducen fiebre, que favorece la defensa eficaz del hospedador de diversos modos. La IL-12 activa a los linfocitos citolíticos (NK) y favorece la diferenciación de células T CD4 en el subgrupo T_H1 en la inmunidad adaptativa.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

las quimiocinas se relacionan en la secuencia de aminoácidos, y sus receptores son proteínas con siete dominios transmembrana que emiten señales por medio de proteínas G acopladas. Todavía no se ha determinado la estructura atómica de un receptor de quimiocina, pero es similar a otros receptores acoplados a proteína con siete dominios transmembrana, como rodopsina (fig. 2-45) y el receptor de acetilcolina muscarínico. Las quimiocinas funcionan principalmente como quimioatrayentes para leucocitos; reclutan monocitos, neutrófilos y otras células efectoras a partir de la sangre hacia sitios de infección. Pueden ser liberadas por muchos tipos diferentes de células, y sirven para guiar células comprendidas en la inmunidad innata hacia sitios de infección. También guían a los linfocitos en la inmunidad adaptativa (caps. 8 a 10). Algunas quimiocinas también funcionan en el desarrollo y la migración de linfocitos, y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos nuevos). Las propiedades de diversas quimiocinas se listan en la figura 2-46 (véase también el Apéndice IV). Es notorio que haya tantas quimiocinas; esto tal vez refleje su importancia para llevar células a su localización correcta, como parece ser el caso para los linfocitos.

Los miembros de la familia de las quimiocinas caen en su mayor parte en dos grupos amplios: quimiocinas CC con dos cisteínas adyacentes cerca del amino terminal, y quimiocinas CXC, en las cuales los dos residuos de cisteína equivalentes están separados por un aminoácido único. Los dos grupos de quimiocinas actúan sobre grupos diferentes de receptores. Las quimiocinas CC se unen a receptores de quimiocina CC, de los cuales hay nueve, designados CCR1-9. Las quimiocinas CXC se unen a receptores de CXC; hay seis de éstos, CXCR1-6. Tales receptores se expresan sobre diferentes tipos de célula, que en consecuencia son atraídas por diferentes quimiocinas. En general, las quimiocinas CXC con un motivo tripéptido Glu-Leu-Arg inmediatamente antes de la primera cisteína promueven la migración de neutrófilos. CXCL8 es un ejemplo de este tipo de quimiocina. Otras quimiocinas CXC que carecen de este motivo, como la quimiocina de linfocitos B (CXCL13), guían linfocitos hacia su destino apropiado en las áreas de células B del bazo, ganglios linfáticos e intestino. Las quimiocinas CC promueven la migración de monocitos, linfocitos, u otros tipos de células. Un ejemplo es la proteína quimioatrayente de macrófago-1 (CCL2). CXCL8 y CCL2 tienen funciones similares, aunque complementarias: CXCL8, induce a los neutrófilos para que abandonen el torrente sanguíneo y migren hacia los tejidos circundantes; en cambio, CCL2 actúa sobre monocitos, e induce su migración desde el torrente sanguíneo para que se conviertan en macrófagos hísticos. Otras quimiocinas CC, como CCL5 pueden promover la infiltración hacia tejidos de una gama de leucocitos, incluso células T efectoras (sección 10-6); quimiocinas individuales actúan sobre diferentes subgrupos de células. La única quimiocina conocida con sólo una cisteína (XCL1) originalmente se denominó linfotactina; se cree que atrae precursores de células T hacia el timo al unirse a XCR1. La quimiocina fractalquina es poco común en varios aspectos: tiene tres residuos de aminoácido entre las dos cisteínas, lo que hace de ella una quimiocina CX_3CL. Es más extraordinario que existe en dos formas, una fija a la membrana de las células endoteliales y epiteliales que la expresan, donde sirve como una proteína de adhesión, y una forma soluble liberada a partir de la superficie celular, que actúa, como otras quimiocinas, como un quimioatrayente.

Las quimiocinas como CXCL8 y CCL2 tienen dos funciones en el reclutamiento de células. En primer lugar, actúan sobre el leucocito a medida que rueda a lo largo de células endoteliales en sitios de inflamación, y convierten este rodamiento en unión estable al desencadenar un cambio de conformación de las moléculas de adhesión conocidas como integrinas de leucocitos. Esto permite que el leucocito cruce la pared del vaso sanguíneo al deslizarse entre las células endoteliales, como se muestra en la descripción del proceso de extravasación. En segundo lugar, la quimiocina dirige la migración del leucocito a lo largo de un gradiente de moléculas de quimiocina unidas a la matriz extracelular y las superficies de células endoteliales. Este gradiente incrementa en concentración hacia el sitio de infección.

Las quimiocinas pueden producirse mediante una amplia variedad de tipos celulares en respuesta a productos bacterianos, virus y agentes que causan daño físico, como sílice, alumbre, y los cristales de urato que ocurren en la gota. De esta manera, la infección o el daño físico de tejidos pone en marcha la producción de gradientes de quimiocina que pueden dirigir a los fagocitos hacia los sitios donde se necesitan. Además, las bacterias sintetizan péptidos que actúan como quimioatrayentes para neutrófilos. El péptido fMLP producido por bacterias es un factor potente quimiotáctico para células inflamatorias, en especial neutrófilos (sección 2-6). El receptor fMLP también es un receptor acoplado a proteína G, como los receptores para quimiocinas y para los fragmentos del complemento C5a, C3a y C4a. De este modo, hay un mecanismo común para atraer neutrófilos, sea por fragmentos del complemento, quimiocinas o péptidos bacterianos. Los neutrófilos son las primeras células que llegan en grandes números a un sitio de infección; los monocitos y las células dendríticas inmaduras se reclutan más tarde.

El péptido del complemento C5a y las quimiocinas CXCL8 y CCL2 también activan sus células blanco respectivas, de manera que no sólo se llevan neutrófilos y macrófagos hacia sitios potenciales de infección sino que, en el proceso, son armados para que afronten cualquier patógeno que puedan encontrar ahí. En particular, los neutrófilos expuestos a CXCL8 y la citocina TNF-α son activados para producir la explosión respiratoria que genera radicales de oxígeno y óxido nítrico, y para liberar su contenido lisosómico almacenado, lo que contribuye tanto a la defensa del hospedador como a la destrucción de tejido y la formación de pus que se observan en sitios locales, en especial los infectados por bacterias piógenas.

Las quimiocinas no actúan solas en el reclutamiento de células. También requieren la acción de mediadores vasoactivos para acercar a los leucocitos al endotelio del vaso sanguíneo (sección 2-5), y citocinas como el TNF-α para inducir a las moléculas de adhesión necesarias sobre las células endoteliales. En otros capítulos se revisan nuevamente las quimiocinas, cuando se comentan en el con-

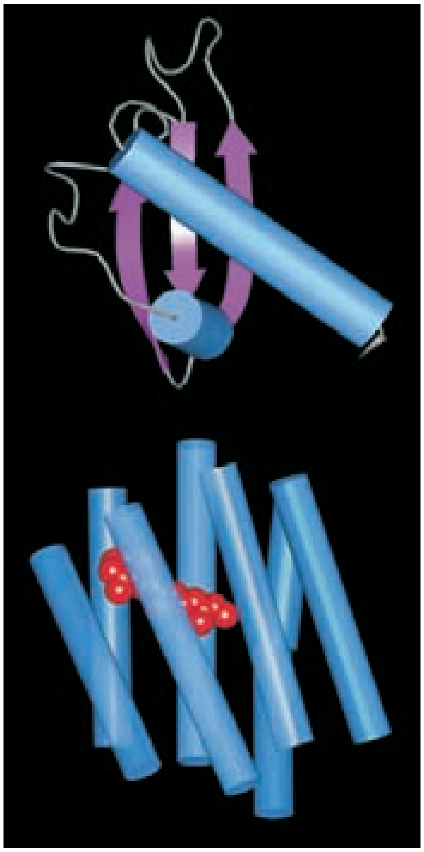


Fig. 2-45. Las quimiocinas son una familia de proteínas de estructuras similares que se unen a receptores de quimiocina y que forman parte de una extensa familia de receptores acoplados a proteína G. Las quimiocinas están representadas aquí por CXCL8 (estructura superior). Los receptores de éstas son miembros de la familia de receptores de siete dominios transmembrana, que también incluyen a la proteína fotorreceptora rodopsina y muchos otros receptores. Tienen siete hélices transmembrana, y toda la familia interactúa con proteínas G. La primera estructura resuelta de una proteína de siete dominios transmembrana fue la proteína bacteriana bacteriorrodopsina; se describe aquí (estructura inferior), mostrando la orientación de las siete hélices transmembrana (de color azul) con el ligando unido (en este caso retinal) en color rojo. En esencia todas estas estructuras están embebidas dentro de la membrana celular. Los cilindros representan hélices α y las flechas cadenas β.

texto de la respuesta inmunitaria adaptativa. A continuación se revisan las moléculas que median la adhesión de leucocitos al endotelio, y después se describe el proceso de extravasación de leucocitos paso por paso, como se ha mostrado tanto para neutrófilos como para monocitos.

Fig. 2-46. Propiedades de quimiocinas seleccionadas. Las quimiocinas se clasifican principalmente en dos grupos relacionados pero distintos. Las quimiocinas CXC, cuyos genes se encuentran principalmente en una agrupación en el cromosoma 17 en los seres humanos, tienen un residuo aminoácido (X) entre dos cisteínas invariables (C) en la región amino terminal. Las quimiocinas CC, que en los seres humanos se codifican en su mayor parte en una región del cromosoma 4, tienen estas dos cisteínas invariables adyacentes. Dichas clases pueden subdividirse por la presencia o por la ausencia de un triplete de aminoácidos (ELR: ácido glutámico-leucina-arginina) que precede a la primera de estas cisteínas invariables. Todas las quimiocinas que atraen neutrófilos tienen este motivo, mientras que casi todas las otras quimiocinas CXC, incluso las que interactúan con receptores CXCR3, 4 y 5 carecen de él. Una quimiocina C con sólo una cisteína en esta localización, y la fractalquina (una quimiocina CX3C), se codifican en otro lugar del genoma. Cada quimiocina interactúa con uno o más receptores y afecta uno o más tipos de células. En el Apéndice IV se presenta una lista completa de las quimiocinas y sus receptores.

Clase	Quimiocina	Producidos por	Receptores	Células atraídas	Efectos principales
CXC	CXCL8 (IL-8)	Monocitos Macrófagos Fibroblastos Queratinocitos Células endoteliales	CXCR1 CXCR2	Neutrófilos Células T indiferenciadas	Moviliza, activa y desgranula neutrófilos Angiogénesis
	CXCL7 (PBP, β-TG NAP-2)	Plaquetas	CXCR2	Neutrófilos	Activa neutrófilos Resorción de coágulo Angiogénesis
	CXCL1 (GROα) CXCL2 (GROβ) CXCL3 (GRO-γ)	Monocitos Fibroblastos Endotelio	CXCR2	Neutrófilos Células T indiferenciadas Fibroblastos	Activa neutrófilos Fibroplasia Angiogénesis
	CXCL10 (IP-10)	Queratinocitos Monocitos Células T Fibroblastos Endotelio	CXCR3	Células T en reposo Linfocitos citolíticos Monocitos	Inmunoestimulante Antiangiogénico Promueve inmunidad T_H1
	CXCL12 (SDF-1)	Células del estroma	CXCR4	Células T indiferenciadas Progenitor Células B progenitoras (CD34$^+$)	Desarrollo de células B Señal de dirección de linfocito Compite con el VIH-1
	CXCL13 (BLC)	Células del estroma	CXCR5	Células B	Señal de dirección de linfocito
CC	CCL3 (MIP-1α)	Monocitos Células T Células cebadas Fibroblastos	CCR1, 3, 5	Monocitos Linfocitos citolíticos y células T Basófilos Células dendríticas	Compite con el VIH-1 Defensa antivírica Promueve la inmunidad T_H1
	CCL4 (MIP-1β)	Monocitos Macrófagos Neutrófilos Endotelio	CCR1, 3, 5	Monocitos Linfocitos citolíticos y células T Células dendríticas	Compite con el VIH-1
	CCL2 (MCP-1)	Monocitos Macrófagos Fibroblastos Queratinocitos	CCR2B	Monocitos Linfocitos citolíticos y células T Basófilos Células dendríticas	Activa macrófagos Liberación de histamina de basófilo Promueve la inmunidad T_H2
	CCL5 (RANTES)	Células T Endotelio Plaquetas	CCR1, 3, 5	Monocitos Linfocitos citolíticos y células T Basófilos Eosinófilos Células dendríticas	Desgranula basófilos Activa células T Inflamación crónica
	CCL11 (eotaxina)	Endotelio Monocitos Epitelio Células T	CCR3	Eosinófilos Monocitos Células T	Participación en la alergia
	CCL18 (DC-CK)	Células dendríticas	?	Células T indiferenciadas	Participación en la activación de células T indiferenciadas
C	XCL1 (linfotactina)	CD8 > CD4 Células T	CXCR1	Timocitos Células dendríticas Linfocitos citolíticos	Tráfico y desarrollo de linfocitos
CXXXC (CX$_3$C)	CX3CL1 (fractalquina)	Monocitos Endotelio Células de la microglia	CX$_3$CR1	Monocitos Células T	Adhesión entre leucocito y endotelio Inflamación del cerebro

2-25 Las moléculas de adhesión celular controlan interacciones entre leucocitos y células endoteliales durante una respuesta inflamatoria

El reclutamiento de fagocitos activados hacia sitios de infección es una de las funciones de mayor importancia de la inmunidad innata. El reclutamiento ocurre como parte de la respuesta inflamatoria, y está mediado por moléculas de adhesión celular que son inducidas sobre la superficie del endotelio del vaso sanguíneo local. Antes de considerar el proceso de reclutamiento de células inflamatorias, se describen algunas de las moléculas de adhesión celular comprendidas.

Al igual que con los componentes del complemento, una barrera importante para comprender las moléculas de adhesión celular es su nomenclatura. Casi todas estas moléculas, en especial las que están sobre leucocitos, que son relativamente fáciles de analizar desde el punto de vista funcional, se nombraron por los efectos de anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra ellas; sólo más tarde éstas se caracterizaron mediante clonación de gen. Por ende, su nombre no guarda relación con su estructura. Por ejemplo, **los antígenos leucocíticos funcionales LFA-1, LFA-2** y **LFA-3** en realidad son miembros de dos familias de proteínas diferentes. En la figura 2-47, las moléculas de adhesión se agrupan de acuerdo con su estructura molecular, que se muestra en forma esquemática, al lado de sus diferentes nombres, sitios de expresión y ligandos. Para el reclutamiento de leucocito son importantes tres familias de moléculas de adhesión. Las **selectinas** son glucoproteínas de membrana con un dominio parecido a lectina distal que se une a grupos de carbohidratos específicos. Los miembros de esta familia son inducidos sobre epitelio activado e inician interacciones entre el endotelio y los leucocitos mediante la unión a ligandos oligosacáridos fucosilados sobre leucocitos que van pasando (fig. 2-47).

El siguiente paso en el reclutamiento de leucocitos depende de adhesión más estrecha, que se debe a la unión de **moléculas de adhesión intercelular (ICAM)** sobre el endotelio a proteínas heterodiméricas de la familia de la **integrina** sobre leucocitos.

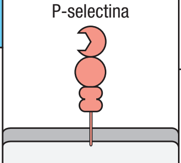
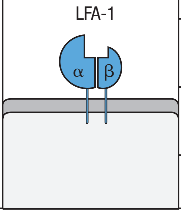
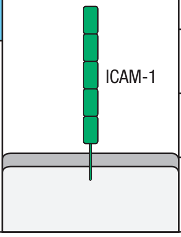
		Nombre	Distribución en el tejido	Ligando
Selectinas Se unen a carbohidratos. Inician la interacción entre leucocito y endotelio		P-selectina (PADGEM, CD62P)	Endotelio y plaquetas activados	PSGL-1, sialil-Lewis^X
		E-selectina (ELAM-1, CD62E)	Endotelio activado	Sialil-Lewis^X
Integrinas Se unen a moléculas de adhesión celular y matriz extracelular Adherencia fuerte		α_L:β_2 (LFA-1, CD11a:CD18)	Monocitos, células T, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas	ICAM
		α_M:β_2 (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrófilos, monocitos, macrófagos	ICAM-1, iC3b, fibrinógeno
		α_X:β_2 (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Células dendríticas, macrófagos, neutrófilos	iC3b
		α_5:β_1 (VLA-5, CD49d:CD29)	Monocitos, macrófagos	Fibronectina
Superfamilia de inmunoglobulina Diversas funciones en la adherencia celular Ligando para integrinas		ICAM-1 (CD54)	Endotelio activado	LFA-1, Mac1
		ICAM-2 (CD102)	Endotelio en reposo, células dendríticas	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Endotelio activado	VLA-4
		PECAM (CD31)	Leucocitos activados, uniones de una célula endotelial a otra	CD31

Fig. 2-47. Moléculas de adhesión involucradas en interacciones leucocitarias. Varias familias estructurales de moléculas de adhesión tienen cierta función en la migración, en la dirección y en las interacciones célula-célula linfocitarias: las selectinas, las integrinas y las proteínas de la superfamilia de inmunoglobulinas. En la figura se muestran representaciones esquemáticas de un ejemplo de cada familia, una lista de otros miembros de la misma que participan en interacciones con leucocitos, su distribución celular y su ligando en interacciones adhesivas. Los miembros de la familia mostrados aquí se limitan a los que participan en los procesos inflamatorios y en otros mecanismos inmunitarios innatos. Las mismas moléculas y otras participan en la inmunidad adaptativa y se revisan en los capítulos 8 y 10. La nomenclatura de las diferentes moléculas pertenecientes a estas familias es desorientadora porque a menudo refleja la manera en la cual las moléculas se identificaron por vez primera, más que sus características estructurales relacionadas. Los nombres alternativos de cada una de las moléculas de adhesión están entre paréntesis. El azúcar sialil-Lewis^X sulfatado, que es reconocido por la P-selectina y por la E-selectina, es un oligosacárido presente en las glucoproteínas de superficie celular de leucocitos circulantes. La sulfatación puede ocurrir en el sexto átomo de carbono de la galactosa o en la *N*-acetilglucosamina, mas no en ambos.

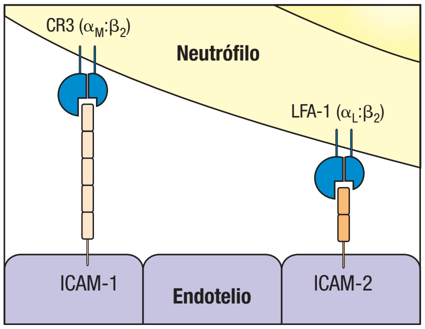


Fig. 2-48. La adhesión de fagocitos al endotelio vascular está mediada por integrinas. Cuando el endotelio vascular se activa por mediadores inflamatorios expresa dos moléculas de adhesión, a saber ICAM-1 e ICAM-2. Estos son ligandos para integrinas expresadas por fagocitos, α_M:β_2 (también llamada CR3, Mac-1 o CD11b:CD18) y $\alpha_L\beta_2$ (también llamada LFA-1 o CD11a:CD18).

Las integrinas de leucocitos importantes para la extravasación son el **LFA-1** (α_L:β2, también conocido como CD11a:CD18) y CR3 (α_M:β2, receptor del complemento tipo 3, también conocido como CD11b:CD18 o Mac-1; CR3 se mencionó en la sección 2-19 como un receptor para iC3b, pero ese es sólo uno de los ligandos para esta integrina) y ambos se unen a **ICAM-1** y a **ICAM-2** (fig. 2-48). La inducción de ICAM-1 sobre el endotelio inflamado y la activación de un cambio conformacional en LFA-1 y CR3 que ocurre en respuesta a la unión a quimiocinas por el leucocito, promueven una fuerte adhesión entre leucocitos y células endoteliales. La importancia de las integrinas del leucocito en el reclutamiento de células inflamatorias se ilustra por la enfermedad **deficiencia de adhesión de leucocitos**, que se deriva de un defecto en la cadena β_2 común a LFA-1 y a CR3. Quienes padecen esta enfermedad sufren infecciones bacterianas recurrentes y alteración de la cicatrización de heridas.

La activación del endotelio es impulsada por interacciones con citocinas de macrófago, en particular el TNF-α, que induce la externalización rápida de gránulos llamados **cuerpos de Weibel-Palade** en las células endoteliales. Estos gránulos contienen **P-selectina** preformada que, así, se expresa en cuestión de minutos sobre la superficie de células endoteliales locales después de la producción de TNF-α por macrófagos. Poco después de la aparición de P-selectina sobre la superficie celular, se sintetiza **E-selectina** que codifica para mRNA, y en el transcurso de 2 h las células endoteliales expresan principalmente E-selectina. Estas dos proteínas interactúan con el sialil-Lewis^X sulfatado que está presente sobre la superficie de neutrófilos.

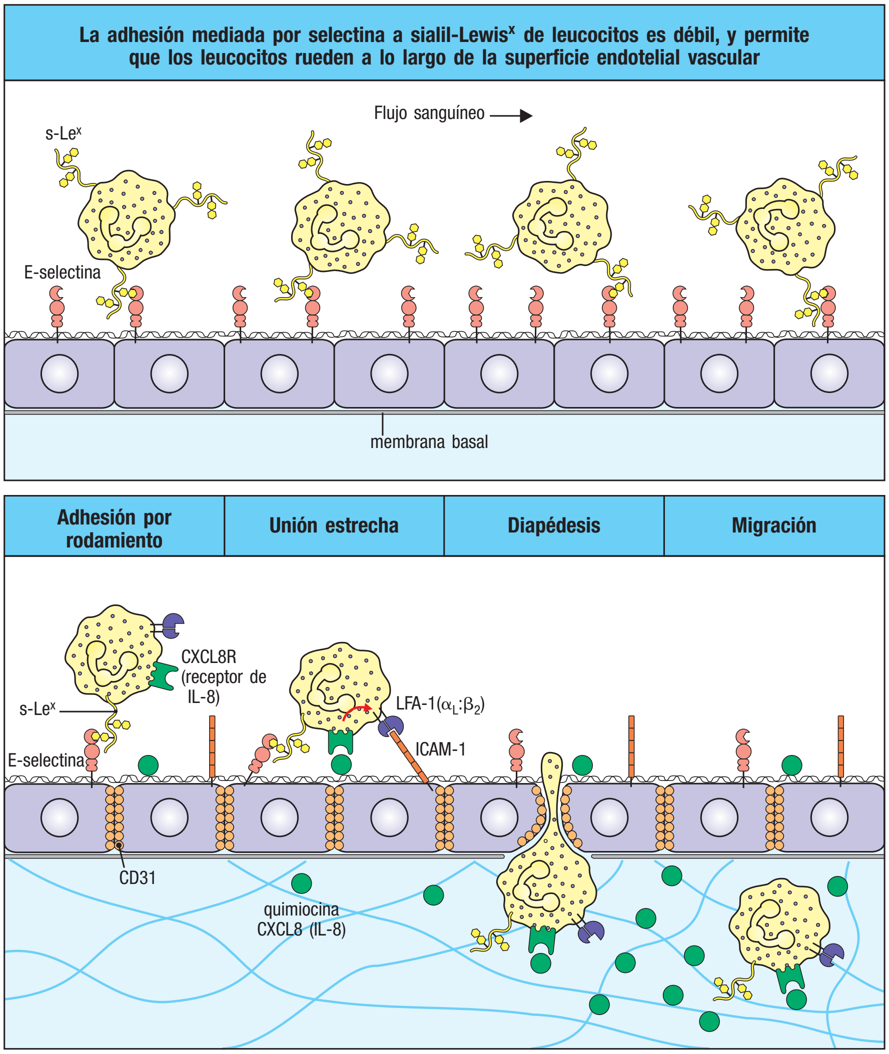
Deficiencia de adhesión de leucocitos

El endotelio en reposo porta concentraciones bajas de ICAM-2, al parecer en todos los lechos vasculares. Esto puede ser usado por los monocitos circulantes para navegar fuera de los vasos y hacia sus sitios en los tejidos. Dicha migración de monocitos ocurre en forma continua y en esencia de manera ubicua. Con todo, al momento de la exposición a TNF-α, la expresión local de ICAM-1 está fuertemente inducida sobre el endotelio de vasos de pequeño calibre cerca del foco infeccioso o dentro del mismo. ICAM-1 a su vez se une a LFA-1 o CR3 sobre monocitos y leucocitos polimorfonucleares circulantes, en particular neutrófilos (fig. 2-48). Las moléculas de adhesión celular tienen muchas otras funciones en el cuerpo, al dirigir muchos aspectos del desarrollo de tejidos y órganos. En esta breve descripción sólo se han considerado las que participan en el reclutamiento de células inflamatorias durante horas a días después del establecimiento de una infección.

2-26 Los neutrófilos constituyen la primera ola de células que cruzan la pared del vaso sanguíneo para entrar a sitios inflamatorios

Los cambios físicos que surgen al inicio de la respuesta inflamatoria se describen en la sección 2-5; aquí se describe paso a paso la forma en que las células efectoras necesarias se reclutan hacia sitios de infección. En circunstancias normales, los leucocitos fluyen en el centro de vasos sanguíneos de pequeño calibre, donde el flujo de sangre es más rápido. En sitios inflamatorios, los vasos se dilatan y el flujo sanguíneo más lento permite que los leucocitos salgan del centro del vaso e interactúen con el endotelio vascular. Incluso en ausencia de infección, los monocitos migran de manera continua hacia los tejidos, donde se diferencian hacia macrófagos. Durante una respuesta inflamatoria, la inducción de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales por el foco de infección, así como cambios inducidos en las moléculas de adhesión expresadas sobre leucocitos, reclutan grandes números de leucocitos circulantes, al principio neutrófilos y más tarde monocitos, hacia el sitio de una infección. Se cree que la migración de leucocitos hacia afuera de vasos, un proceso conocido como extravasación, ocurre en cuatro pasos. A continuación se describe este proceso como ocurre para monocitos y neutrófilos (fig. 2-49).

El primer paso comprende selectinas. La P-selectina aparece sobre superficies de células endoteliales en el transcurso de algunos minutos luego de la exposición a leucotrieno B4, el fragmento C5a del complemento, o histamina, que se libera a partir de células cebadas en respuesta a C5a. La aparición de P-selectina


La adhesión mediada por selectina a sialil-Lewis^x de leucocitos es débil, y permite que los leucocitos rueden a lo largo de la superficie endotelial vascular
s-Le^x
Flujo sanguíneo
E-selectina
membrana basal
Adhesión por rodamiento
Unión estrecha
Diapédesis
Migración
CXCL8R (receptor de IL-8)
s-Le^x
LFA-1(αL:β2)
E-selectina
ICAM-1
CD31
quimiocina CXCL8 (IL-8)

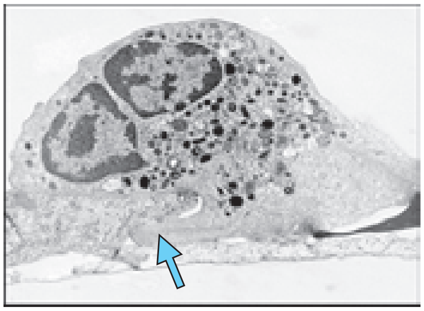


Fig. 2-49. Los neutrófilos abandonan la sangre y migran hacia sitios de infección en un proceso de múltiples pasos que involucra interacciones adhesivas reguladas por citocinas y quimiocinas derivadas de macrófagos. El primer paso (panel superior) implica la unión reversible de un neutrófilo al endotelio vascular por medio de interacciones entre selectinas inducidas sobre el endotelio y sus ligandos de carbohidrato sobre el neutrófilo, que se muestran aquí en el caso de la E-selectina y su ligando la porción sialil-Lewis^X (s-Le^x). Esta interacción no puede fijar las células contra la fuerza de cizallamiento del flujo de sangre, y ruedan a lo largo del endotelio en forma continua haciendo contacto en forma intermitente. Sin embargo, la unión permite interacciones más fuertes, que sólo se producen cuando la unión de una quimiocina como CXCL8 a su receptor específico sobre el neutrófilo desencadena la activación de las integrinas LFA-1 y CR3 (Mac-1) (que no se muestran). Las citocinas inflamatorias como el TNF-α también se necesitan para inducir la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 e ICAM-2, los ligandos para estas integrinas, sobre el endotelio vascular. La unión estrecha entre ICAM-1 y las integrinas suspende el rodamiento y permite que el neutrófilo se deslice entre las células endoteliales que forman la pared del vaso sanguíneo (es decir, que sufra extravasación). Las integrinas de leucocito LFA-1 y CR3 son necesarias para la extravasación y para la migración hacia quimioatrayentes. Asimismo, se cree que la adhesión entre moléculas de CD31, expresadas tanto en el endotelio como en la unión de las células endoteliales, contribuye con la extravasación. El neutrófilo también necesita atravesar la membrana basal; penetra en ésta con la ayuda de una enzima metaloproteinasa de matriz que se expresa en la superficie celular. Finalmente, el neutrófilo migra con un gradiente de concentración de quimiocinas (que se muestran aquí como CXCL8) secretadas por células ubicadas en el sitio de infección. La micrografía electrónica muestra un neutrófilo que se extravasa entre células endoteliales. La flecha de color azul indica el seudópodo que el neutrófilo inserta entre las células endoteliales. Fotografía (× 5 500) cortesía de I. Bird y J. Spragg.

también puede inducirse por la exposición a TNF-α o LPS, y estos dos tienen el efecto adicional de inducir la síntesis de una segunda selectina, la E-selectina, que aparece sobre la superficie de células endoteliales algunas horas más tarde. Tales selectinas reconocen la porción sialil-Lewis^X sulfatada de ciertas glucoproteínas de leucocitos que están expuestas en los extremos de microvellosidades de leucocitos. La interacción de la P-selectina y la E-selectina con estas glucoproteínas permite a los monocitos y neutrófilos adherirse de modo reversible a la pared del vaso, de manera que puede observarse que los leucocitos circulantes "ruedan" a lo largo del endotelio que se ha tratado con citocinas inflamatorias (fig. 2-49, panel superior). La interacción de adhesión permite las interacciones más fuertes del siguiente paso en la migración del leucocito.

El segundo paso depende de interacciones entre las integrinas de leucocitos, LFA-1 y CR3 con moléculas sobre el endotelio, como ICAM-1, que también puede inducirse sobre células endoteliales por el TNF-α, e ICAM-2 (fig. 2-49, panel inferior). El LFA-1 y CR3 en circunstancias normales sólo se adhieren en forma débil, pero CXCL8 u otras quimiocinas, unidas a proteoglucanos sobre la superficie de células endoteliales, se unen a receptores de quimiocina específicos sobre el leucocito, y emiten señales a la célula para desencadenar un cambio conformacional en LFA-1 y CR3 sobre los leucocitos que están rodando, lo que aumenta mucho las propiedades de adhesión del neutrófilo. Como resultado de este gran incremento en la adhesión, el leucocito se fija con firmeza al endotelio, y cesa su rodamiento.

En el tercer paso el leucocito muestra extravasación, o cruza la pared endotelial. Este paso también comprende LFA-1 y CR3, así como una interacción de adhesión adicional que comprende una molécula relacionada con inmunoglobulina llamada **PECAM** o **CD31**, que se expresa tanto sobre el leucocito como en las uniones intercelulares de células endoteliales. Estas interacciones permiten al fagocito deslizarse entre las células endoteliales. Después penetra en la membrana basal con la ayuda de enzimas que desintegran las proteínas de la matriz extracelular de dicha membrana. El movimiento a través de la membrana basal se conoce como **diapédesis**, y permite a los fagocitos entrar a los tejidos subendoteliales.

El cuarto y último paso de la extravasación es la migración de leucocitos a través de los tejidos bajo la influencia de quimiocinas. Las quimiocinas como CXCL8 y CCL2 (sección 2-24) se producen en el sitio de infección y se unen a proteoglucanos en la matriz extracelular y sobre moléculas similares en superficies de células endoteliales. Esto forma un gradiente de concentración de quimiocina relacionado con la matriz sobre una superficie sólida a lo largo de la cual el leucocito puede migrar hacia un foco de infección (fig. 2-49). CXCL8 es liberado por los macrófagos que encuentran primero a los patógenos y recluta neutrófilos, que entran al tejido infectado en grandes números durante la primera parte de la respuesta inducida. Su flujo hacia adentro por lo general alcanza un máximo en el transcurso de las primeras 6 h de una respuesta inflamatoria, mientras que los monocitos pueden reclutarse más tarde, por medio de la acción de quimiocinas como CCL2. Una vez en un sitio inflamatorio, los neutrófilos pueden eliminar muchos patógenos mediante fagocitosis. Actúan como efectores fagocíticos en una respuesta inmunitaria innata por medio de receptores que opsonizan o captan agentes infecciosos y sus componentes derivados por medio de reconocimiento inmunitario innato, así como al reconocer patógenos en forma directa. Además, actúan como efectores fagocíticos en la inmunidad adaptativa humoral (cap. 9). La importancia de los neutrófilos se ilustra de manera notoria por enfermedades o tratamientos que reducen en forma importante las concentraciones de éstos. Se dice que esos pacientes tienen **neutropenia**, y son muy susceptibles a infección letal, por una amplia gama de microorganismos patógenos y comensales. Restituir las concentraciones de neutrófilos en esos pacientes mediante transfusión de fracciones de sangre con alto contenido de neutrófilos, o al estimular su producción con factores de crecimiento específicos, corrige en gran parte dicho trastorno.

2-27 TNF-α es una citocina importante que evita la diseminación local de infección pero su liberación sistémica induce choque

Los mediadores inflamatorios también estimulan a las células endoteliales para que expresen proteínas que desencadenan coagulación de la sangre en vasos de pequeño calibre locales, lo cual los ocluye y, así, suspende el flujo de sangre. Esto puede tener importancia para evitar que el patógeno entre al torrente sanguíneo y se disemine por medio de la sangre hacia órganos en todo el cuerpo. En lugar de esto, el líquido que se fugó hacia el tejido durante las fases tempranas de una infección porta al patógeno (por lo general encerrado en células dendríticas) por medio de la linfa hacia los ganglios linfáticos regionales, donde puede iniciarse una respuesta inmunitaria adaptativa. La importancia del TNF-α en la contención de infección local se muestra por experimentos en los cuales se infectó en forma local a conejos con una bacteria. En circunstancias normales, la infección se habría contenido en el sitio de inoculación, pero si también se administró una inyección de anticuerpos anti-TNF-α para bloquear la acción del TNF-α, la infección se disemina por medio de la sangre hacia otros órganos.

Sin embargo, una vez que una infección se disemina hacia el torrente sanguíneo, los mismos mecanismos mediante los cuales el TNF-α contiene con tanta eficacia la infección local, se tornan desastrosos (fig. 2-50). La presencia de infección en el torrente sanguíneo, o septicemia, se acompaña de liberación de TNF-α por macrófagos en hígado, bazo y otros sitios sistémicos. La liberación de TNF-α causa vasodilatación, que lleva a disminución de la presión arterial y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce a reducción del volumen plasmático y finalmente choque. En el choque séptico, el TNF-α también desencadena coagulación intravascular diseminada (coagulación de la sangre), que causa la generación de coágulos en muchos vasos sanguíneos y como consecuencia el consumo masivo de proteínas de la coagulación, lo que origina pérdida de la capacidad del paciente para coagular sangre de modo apropiado. Dicho estado lleva a insuficiencia de órganos vitales, como riñones, hígado, corazón y pulmones, que quedan alterados con rapidez por la falla del riego normal; así, el choque séptico genera mortalidad muy alta.

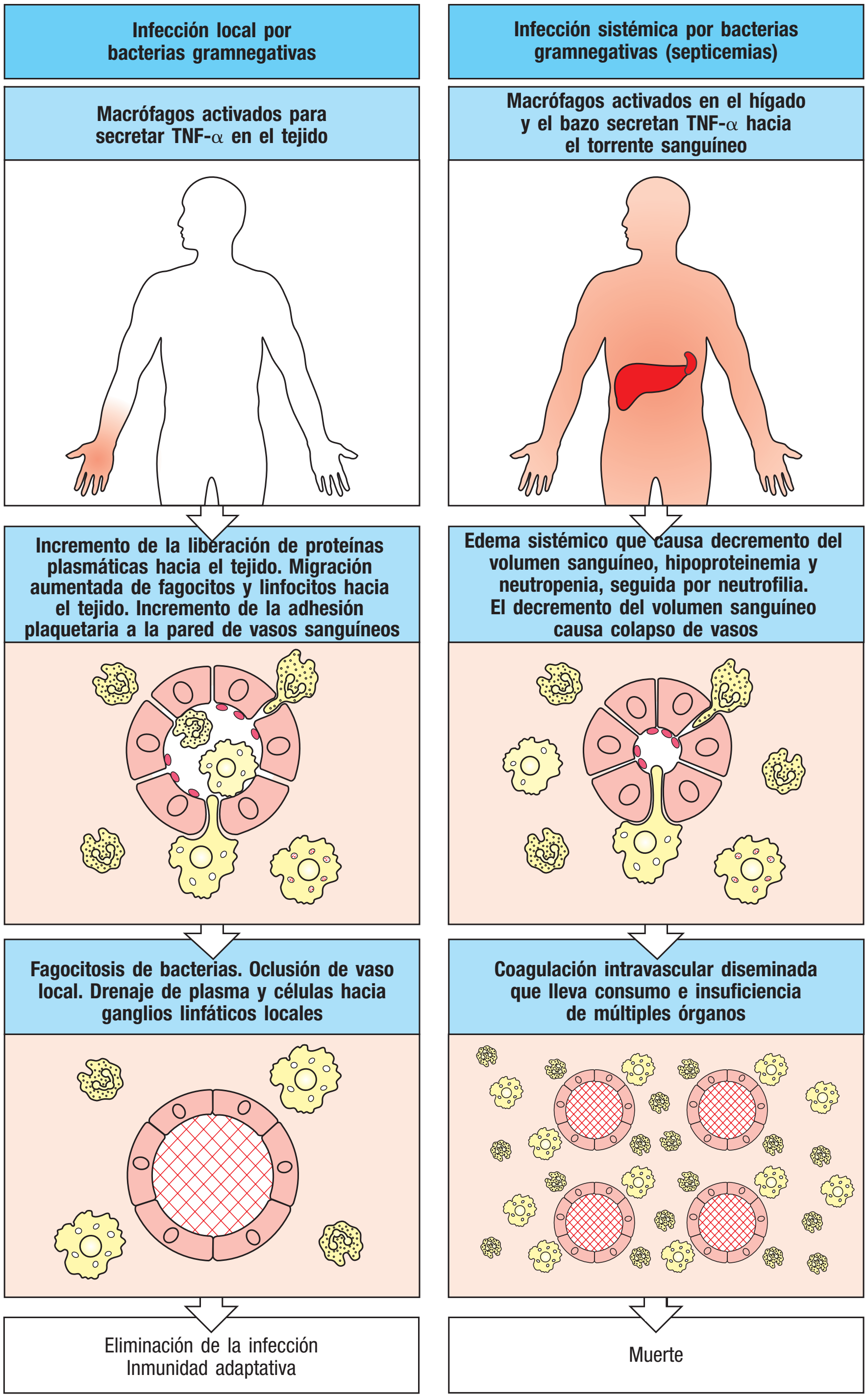

Infección local por bacterias gramnegativas
Macrófagos activados para secretar TNF-α en el tejido
Incremento de la liberación de proteínas plasmáticas hacia el tejido. Migración aumentada de fagocitos y linfocitos hacia el tejido. Incremento de la adhesión plaquetaria a la pared de vasos sanguíneos
Fagocitosis de bacterias. Oclusión de vaso local. Drenaje de plasma y células hacia ganglios linfáticos locales
Eliminación de la infección
Inmunidad adaptativa
Infección sistémica por bacterias gramnegativas (septicemias)
Macrófagos activados en el hígado y el bazo secretan TNF-α hacia el torrente sanguíneo
Edema sistémico que causa decremento del volumen sanguíneo, hipoproteinemia y neutropenia, seguida por neutrofilia. El decremento del volumen sanguíneo causa colapso de vasos
Coagulación intravascular diseminada que lleva consumo e insuficiencia de múltiples órganos
Muerte

Fig. 2-50. La liberación de TNF-α por macrófagos induce efectos protectores locales, pero la liberación sistémica de dicho factor puede ser perjudicial. Los paneles de la izquierda muestran las causas y las consecuencias de la liberación local del TNF-α, mientras que los paneles de la derecha exhiben las causas y los efectos de la liberación sistémica. En ambos casos, el TNF-α actúa sobre los vasos sanguíneos, en especial vénulas, para aumentar el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular a líquido, proteínas y células, y para incrementar la adhesividad endotelial de leucocitos y de plaquetas (paneles centrales). De este modo, la liberación local permite el flujo de líquidos, de células y de proteínas hacia el tejido infectado, donde participan en la defensa del hospedador. Más tarde, se forman coágulos de sangre en los vasos de pequeño calibre (panel inferior izquierdo), lo que evita la diseminación de la infección a través de la sangre, y el líquido y las células acumulados drenan hacia ganglios linfáticos regionales, donde se inicia una respuesta inmunitaria adaptativa. Cuando hay una infección sistémica, o septicemia, provocada por bacterias que desencadenan la producción de TNF-α, éste es liberado en la sangre por macrófagos localizados en el hígado y en el bazo, y actúa de una manera similar sobre todos los vasos sanguíneos de pequeño calibre (panel inferior derecho). El resultado es choque, coagulación intravascular diseminada con agotamiento de factores de la coagulación y sangrado consecuente, insuficiencia de múltiples órganos y a menudo la muerte.

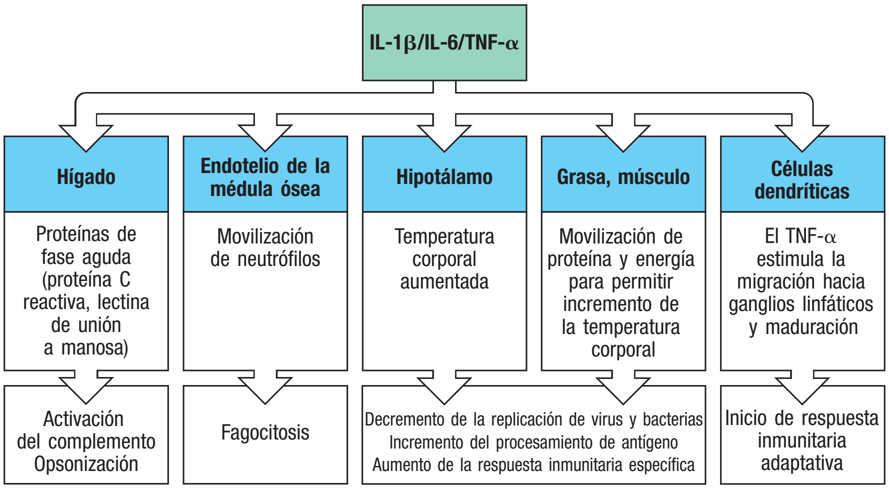

IL-1β/IL-6/TNF-α
Hígado
Endotelio de la médula ósea
Hipotálamo
Grasa, músculo
Células dendríticas
Proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, lectina de unión a manosa)
Movilización de neutrófilos
Temperatura corporal aumentada
Movilización de proteína y energía para permitir incremento de la temperatura corporal
El TNF-α estimula la migración hacia ganglios linfáticos y maduración
Activación del complemento Opsonización
Fagocitosis
Decremento de la replicación de virus y bacterias
Incremento del procesamiento de antígeno
Aumento de la respuesta inmunitaria específica
Inicio de respuesta inmunitaria adaptativa

Fig. 2-51. Las citocinas TNF-α, IL-1β e IL-6 tienen un amplio espectro de actividades biológicas que ayudan a coordinar las respuestas del cuerpo a procesos infecciosos. La IL-1β, la IL-6 y el TNF-α activan a los hepatocitos para que sinteticen proteínas de fase aguda y al endotelio de la médula ósea para que libere neutrófilos. Las proteínas de fase aguda actúan como opsoninas, mientras que la eliminación de patógenos opsonizados aumenta por el reclutamiento incrementado de neutrófilos desde la médula ósea. La IL-1β, la IL-6 y el TNF-α también son pirógenos endógenos que aumentan la temperatura corporal, que se cree ayuda a eliminar infecciones. Un efecto importante de tales citocinas es actuar sobre el hipotálamo, lo que altera la regulación de la temperatura corporal, y sobre las células musculares y adiposas, que altera la movilización de energía para provocar hipertermia. A temperaturas más altas, la replicación bacteriana y la vírica son menos eficientes, mientras que la respuesta inmunitaria adaptativa opera con mayor eficiencia.

Los ratones con un gen mutante que codifica para receptor de TNF-α son resistentes al choque séptico; no obstante, también son incapaces de controlar la infección local. Las características del TNF-α que lo hacen tan valioso para contener esta infección son precisamente las que le dan una función fundamental en la patogenia del choque séptico. A partir de la conservación evolutiva de TNF-α está claro que sus beneficios en el área anterior superan con mucho las consecuencias devastadoras de su liberación sistémica.

2-28 Las citocinas liberadas por fagocitos activan la respuesta de fase aguda

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

Además de sus importantes efectos locales, las citocinas producidas por macrófagos tienen efectos de gran alcance que contribuyen a la defensa del hospedador. Uno de éstos es el incremento de la temperatura corporal, que se origina principalmente por TNF-α, IL-1β e IL-6. Éstos se denominan **pirógenos endógenos** porque causan fiebre y se derivan de una fuente endógena más que de componentes bacterianos, como el LPS, que es un **pirógeno exógeno**. Los pirógenos endógenos causan fiebre al inducir la síntesis de prostaglandina E2 por la enzima ciclooxigenasa-2, cuya expresión es inducida por dichas citocinas. Entonces, las prostaglandinas E2 actúan sobre el hipotálamo, resultando en aumento de la producción de calor por la grasa parda, e incremento de la vasoconstricción, lo que disminuye la pérdida de calor excesivo mediante la piel. Los pirógenos exógenos tienen la capacidad de causar fiebre al inducir la producción de los pirógenos endógenos, y también por la inducción directa de ciclooxigenasa-2 como una consecuencia de señalización por medio de TLR-4, lo que lleva a la producción de prostaglandinas E2. La fiebre por lo común es beneficiosa para la defensa del hospedador; casi todos los patógenos crecen mejor a temperaturas más bajas, y las respuestas inmunitarias adaptativas son más intensas a temperaturas altas. Con estas últimas, las células hospedadoras también están protegidas contra los efectos nocivos del TNF-α.

Los efectos del TNF-α, IL-1 e IL-6 se resumen en la figura 2-51; entre los más importantes se encuentra el inicio de una respuesta conocida como **respuesta de fase aguda** (fig. 2-52). Ésta comprende un cambio de las proteínas sintetizadas y secretadas por el hígado hacia el plasma, y se origina por la acción de IL-1, IL-6 y TNF-α sobre hepatocitos. En la respuesta de fase aguda, las concentraciones de algunas proteínas plasmáticas disminuyen, mientras que las de otras muestran incremento notorio. Las proteínas cuya síntesis es inducida por TNF-α, IL-1 e IL-6 se llaman **proteínas de fase aguda**. Varias de ellas despiertan interés particular porque simulan la acción de anticuerpos, pero a diferencia de éstos, dichas proteínas tienen especificidad amplia para PAMP, y su producción sólo depende de la presencia de citocinas.

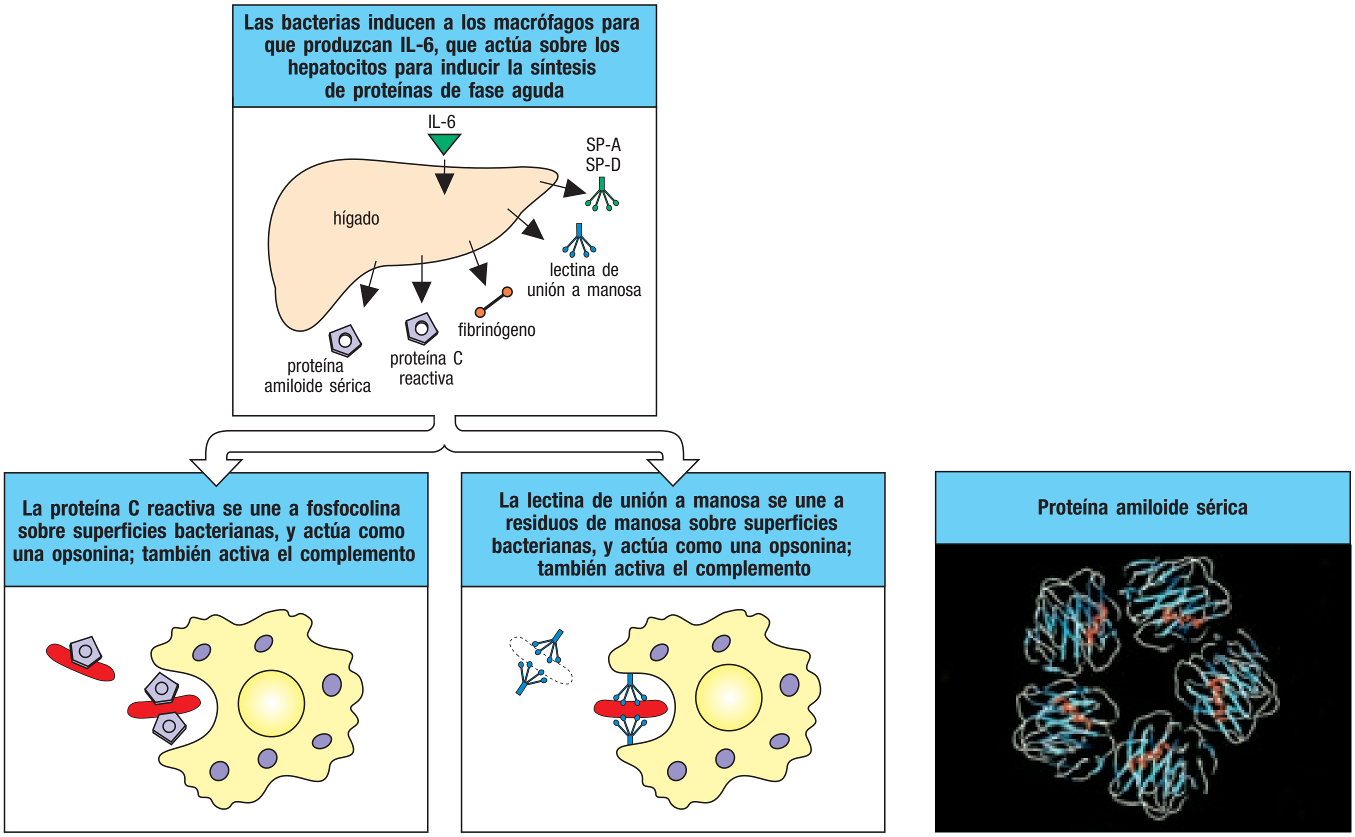

Las bacterias inducen a los macrófagos para que produzcan IL-6, que actúa sobre los hepatocitos para inducir la síntesis de proteínas de fase aguda
IL-6
SP-A
SP-D
hígado
lectina de unión a manosa
fibrinógeno
proteína amiloide sérica
proteína C reactiva
La proteína C reactiva se une a fosfocolina sobre superficies bacterianas, y actúa como una opsonina; también activa el complemento
La lectina de unión a manosa se une a residuos de manosa sobre superficies bacterianas, y actúa como una opsonina; también activa el complemento
Proteína amiloide sérica

Fig. 2-52. La respuesta de fase aguda produce moléculas que se unen a patógenos, pero no a células hospedadoras. Las proteínas de fase aguda se producen por células hepáticas en respuesta a citocinas liberadas por macrófagos en presencia de bacterias. Incluyen la proteína amiloide sérica (SAP) (en ratones, mas no en seres humanos), la proteína C reactiva (CRP), el fibrinógeno y la lectina fijadora de manosa (MBL). La SAP y la CRP son homólogas en cuanto a su estructura; ambas son pentraxinas y forman discos de cinco miembros, como se muestra en el caso de la SAP (fotografía a la derecha). La CRP se une a fosfocolina sobre ciertas superficies bacterianas y micóticas, pero no la reconoce en la forma en que se encuentra en las membranas de células hospedadoras. Actúa como opsonina por sus características particulares y activa la vía clásica del complemento al unirse a C1q para aumentar la opsonización. La MBL es un miembro de la familia de las colectinas, que incluye las proteínas surfactantes pulmonares SP-A y SP-D. Su estructura también es similar a la de C1q. Del mismo modo que la CRP, la MBL puede actuar como una opsonina por sus características particulares, al igual que la SP-A y la SP-D. Modelo cortesía de J. Emsley.

Una de estas proteínas, la **proteína C reactiva**, es un miembro de la familia de proteínas **pentraxina**, así llamadas porque se forman a partir de cinco subunidades idénticas. La proteína C reactiva es otro ejemplo de una molécula de reconocimiento de patógeno con múltiples puntas, y se une a la porción fosfocolina de ciertos lipopolisacáridos de pared celular bacteriana y micótica. La fosfocolina también se encuentra en fosfolípidos de membrana celular de mamíferos, pero la proteína C reactiva no puede unirse a ella. Cuando ésta se une a una bacteria, puede opsonizarla y también activar la cascada de complemento al unirse a C1q, el primer componente de la vía clásica de la activación del complemento (sección 2-13). La interacción con C1q comprende las partes de C1q parecidas a colágeno más que las cabezas globulares con las cuales la superficie de los patógenos hace contacto, pero se inicia la misma cascada de reacciones.

La segunda proteína de fase aguda que despierta interés es la MBL, que ya se comentó como una molécula de unión a patógeno (fig. 2-15), y como un desencadenante para la cascada del complemento (sección 2-14). La MBL se encuentra en el suero normal a concentraciones bajas, pero se produce en cantidades aumentadas durante la respuesta de fase aguda. Actúa como opsonina para monocitos, que a diferencia de los macrófagos hísticos, no expresan el receptor manosa de macrófago. Otras dos proteínas con propiedades opsonizantes que se producen en el hígado en cantidades incrementadas durante la respuesta de fase aguda son las proteínas surfactantes pulmonares SP-A y SP-D (sección 2-6). Se encuentran junto con macrófagos en el líquido alveolar de los pulmones, y tienen importancia para promover la fagocitosis de patógenos de las vías respiratorias, como *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), una de las principales causas de neumonía en pacientes con sida.

De este modo, en el transcurso de uno o dos días, la respuesta de fase aguda proporciona al hospedador varias proteínas con las propiedades funcionales de anticuerpos, pero con la capacidad para unirse a una amplia gama de patógenos. Sin embargo, a diferencia de los anticuerpos (caps. 3 y 9), carecen de diversidad estructural y se producen en respuesta a cualquier estímulo que desencadene la

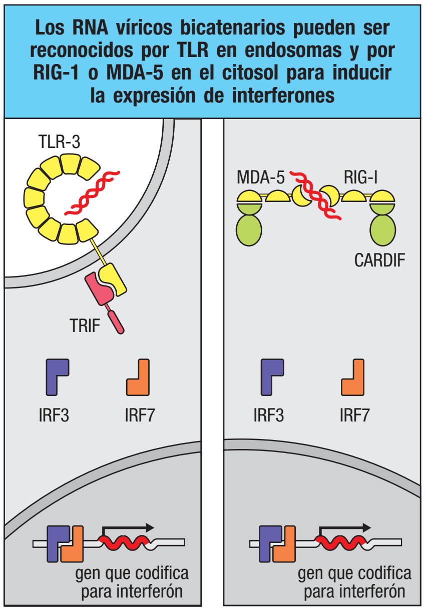

Los RNA víricos bicatenarios pueden ser reconocidos por TLR en endosomas y por RIG-1 o MDA-5 en el citosol para inducir la expresión de interferones
TLR-3
TRIF
IRF3
IRF7
gen que codifica para interferón
MDA-5
RIG-I
CARDIF
IRF3
IRF7
gen que codifica para interferón

Fig. 2-53. Los RNA bicatenarios inducen la expresión de interferones al activar los factores reguladores de interferón IRF3 e IRF7. Los RNA bicatenarios largos pueden ser reconocidos por el receptor de tipo *Toll* TLR-3, que está presente en los endosomas (panel izquierdo). El TLR-3 emite señales por medio de una molécula adaptadora, TRIF, para activar los factores de transcripción IRF3 e IRF7. De manera similar, los receptores intracelulares RIG-I y MDA-5 también se unen a RNA bicatenarios largos (panel derecho) y activan a IRF3 e IRF7, pero en este caso por medio de la proteína adaptadora CARDIF (adaptador CARD inductor de IFN-β). El IRF3 e IRF7 activados pueden formar homodímeros (que no se muestran) y heterodímeros IRF3:IRF7 que entran al núcleo y activan la transcripción de varios genes, principalmente los de IFN-α y de IFN-β.

liberación de TNF-α, IL-1 e IL-6. De esta forma, su síntesis no se induce ni se dirige de manera específica.

Un efecto distante final de las citocinas producidas por macrófagos es inducir **leucocitosis**, un aumento de los neutrófilos circulantes. Los neutrófilos provienen de dos fuentes: la médula ósea, a partir de la cual se libera gran número de leucocitos maduros, y sitios en vasos sanguíneos, donde están fijos en forma laxa a células endoteliales. De este modo, los efectos de dichas citocinas contribuyen al control de la infección mientras se está desarrollando la respuesta inmunitaria adaptativa. El TNF-α también tiene una función en el estímulo de la migración de células dendríticas desde sus sitios en tejidos periféricos hacia el ganglio linfático, y en su maduración hacia células presentadoras de antígeno no fagocíticas pero muy coestimuladoras (fig. 2-51).

2-29 Los interferones inducidos por infección vírica hacen varias contribuciones a la defensa del hospedador

La infección de células por virus induce la producción de proteínas que se conocen como interferones, porque se encontró que interfieren con la replicación vírica en células en cultivo de tejidos previamente no infectadas. Se cree que tienen una participación similar *in vivo*, al bloquear la diseminación de virus hacia células no infectadas. Estas moléculas efectoras antivíricas, llamadas **IFN-α** e **IFN-β**, difieren bastante del **IFN-γ**. Esta citocina no es inducida de manera directa por infección vírica, sino que se produce más tarde y tiene una función importante en la respuesta inmunitaria adaptativa a patógenos intracelulares, como se describe en capítulos posteriores. El IFN-α, en realidad una familia de varias proteínas estrechamente relacionadas, y el IFN-β, el producto de un gen único, se sintetizan en muchos tipos de células después de su infección por diversos virus. Se cree que el interferón se sintetiza en respuesta a la presencia de RNA bicatenario, porque el RNA bicatenario sintético es un potente inductor de IFN-α e IFN-β. El RNA bicatenario forma el genoma de algunos virus y podría sintetizarse como parte del ciclo infeccioso de todos los virus. Aunque se encuentran moléculas de RNA bicatenario en células de mamífero, sólo están presentes como moléculas relativamente cortas, por lo general de menos de 100 nucleótidos de largo, mientras que los genomas de RNA bicatenario tienen miles de nucleótidos de longitud. Por ende, las moléculas de RNA bicatenario largas podrían ser el elemento común en la inducción de interferón; estas moléculas se reconocen como un modelo molecular distinto por el receptor tipo *Toll* TLR-3 (fig. 2-53), que induce la síntesis de IFN-α e IFN-β.

El RNA vírico bicatenario largo también puede inducir la expresión de interferones al activar las proteínas citoplásmicas **RIG-I** y **MDA-5** (fig. 2-53). Estas proteínas contienen dominios parecidos a RNA helicasa que se unen a RNA bicatenarios, y 2 dominios CARD (sección 2-9) que permiten que interactúen con proteínas adaptadoras dentro de las células para emitir una señal de que hay RNA víricos. Tanto para RIG-I como para MDA-5, los adaptadores enlazan la unión de RNA bicatenarios a la activación de los factores reguladores de interferones IRF3 e IRF7, factores de transcripción que inducen la producción de IFN-α e IFN-β.

Los interferones hacen varias contribuciones a la defensa contra infección vírica (fig. 2-54). Un efecto obvio e importante es la inducción de un estado de resistencia a la replicación vírica en todas las células. El IFN-α y el IFN-β secretados por las células infectadas se unen a un receptor de superficie celular común, conocido como el **receptor de interferón**, tanto en la célula infectada como en las células no infectadas cercanas. El receptor de interferón, al igual que muchos otros receptores de citocina, está acoplado a una **tirosina cinasa de la familia Janus**, por medio de la cual emite señales. Esta vía de señalización, que se describe en detalle en el capítulo 6, induce con rapidez nueva transcripción de gen puesto que las cinasas de la familia Janus fosforilan de modo directo activadores de transcripción transductores de señal conocidos como **proteínas STAT**. Las proteínas STAT fosforiladas entran al núcleo, donde activan la transcripción de varios genes, incluso los que codifican para proteínas que ayudan a inhibir la replicación vírica.

Una proteína de ese tipo es la **oligoadenilato sintetasa,** que polimeriza ATP hacia oligómeros 2'-5'-enlazados (los nucleótidos en ácidos nucleicos normalmente son 3'-5'-enlazados). Éstos activan una endorribonucleasa que luego degrada el RNA vírico. Una segunda proteína activada por IFN-α e IFN-β es una serina-treonina cinasa llamada **PKR cinasa**. Ésta fosforila el factor de inicio de síntesis de proteína eucariótica eIF-2, lo que inhibe la traducción y, así, contribuye más a la inhibición de la replicación vírica. Se sabe que es necesaria otra proteína inducible por interferón, llamada **Mx**, para la resistencia celular a la replicación del virus de la gripe. Los ratones que carecen del gen que codifica para Mx son muy susceptibles a infección por el virus de la gripe, no así los que sintetizan Mx. Otra manera en la cual los interferones actúan en la inmunidad innata es con la activación de linfocitos citolíticos, que pueden destruir a células infectadas por virus, como se describe con mayor detalle en la sección siguiente.

Por último, los interferones tienen una función más general en el proceso mediante el cual el reconocimiento de patógenos por el sistema inmunitario innato fundamenta y aumenta la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Ya se ha comentado de qué modo el reconocimiento de RNA bicatenario por TLR-3 puede llevar a la inducción de IFN-α e IFN-β. Otros TLR, entre los que destacan TLR-4, también pueden inducir estos interferones en respuesta al reconocimiento de componentes de pared celular bacteriana. Los interferones, a su vez, inducen la expresión de moléculas coestimuladoras sobre macrófagos y células dendríticas, lo que les permite actuar como células presentadoras de antígeno que pueden activar por completo células T (sección 1-7). De esta manera, un macrófago o una célula dendrítica que se activa cuando sus receptores tipo *Toll* se unen a patógenos, tiene a su vez la capacidad para emitir señales hacia otros macrófagos y células dendríticas, y reclutarlos para iniciar una respuesta inmunitaria adaptativa. IFN-α e IFN-β también estimulan el incremento de la expresión de moléculas del MHC de clase I sobre todos los tipos de células. Los linfocitos T citotóxicos del sistema inmunitario adaptativo reconocen células infectadas por virus mediante los complejos de antígenos víricos y moléculas del MHC de clase I que despliegan sobre su superficie (fig. 1-30) y, de este modo, de manera indirecta, los interferones ayudan a promover la muerte de células infectadas por virus mediante células T citotóxicas CD8.

Casi todos los tipos de células pueden producir IFN-α e IFN-β si es necesario, pero algunas células parecen estar especializadas para la tarea. Las **células dendríticas plasmocitoides** (también conocidas como células productoras de interferón o productoras de interferón naturales) son células dendríticas circulantes que se acumulan en tejidos linfoides periféricos durante una infección, y pueden secretar hasta 1000 veces más interferón que otros tipos de células. En el capítulo 8 se describen con mayor detalle.

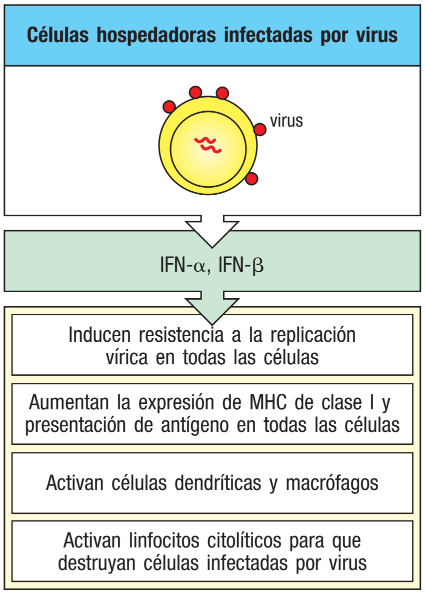

Células hospedadoras infectadas por virus
virus
IFN-α, IFN-β
Inducen resistencia a la replicación vírica en todas las células
Aumentan la expresión de MHC de clase I y presentación de antígeno en todas las células
Activan células dendríticas y macrófagos
Activan linfocitos citolíticos para que destruyan células infectadas por virus

Fig. 2-54. Los interferones son proteínas antivíricas producidas por células en respuesta a infecciones por virus. Los IFN-α e IFN-β tienen tres funciones principales. En primer lugar, inducen resistencia a la replicación vírica en células no infectadas al activar genes que causan la destrucción de mRNA e inhiben la traducción de proteínas víricas y de algunas proteínas del hospedador. En segundo lugar, pueden inducir la expresión del MHC de clase I en casi todos los tipos de células del cuerpo, lo que incrementa su resistencia a los linfocitos NK; también pueden estimular el incremento de la síntesis de moléculas del MHC de clase I en células recién infectadas por virus, lo que las hace más susceptibles a muerte por células T citotóxicas CD8 (cap. 8). En tercer lugar, activan linfocitos citolíticos, que después destruyen de modo selectivo células infectadas por virus.

2-30 Los linfocitos citolíticos se activan por interferones y citocinas derivadas de macrófagos para que funcionen como defensa temprana contra ciertas infecciones intracelulares

Los **linfocitos citolíticos (linfocitos NK)** se desarrollan en la médula ósea a partir de la célula progenitora linfoide común, y circulan en la sangre. Son de mayor tamaño que los linfocitos T y B, tienen gránulos citoplásmicos distintivos, y se identifican desde el punto de vista funcional por su capacidad para destruir ciertas líneas celulares de tumor linfoide *in vitro* sin la necesidad de inmunización o activación previa. El mecanismo de muerte por linfocitos citolíticos es el mismo que el que usan las células T citotóxicas generadas en una respuesta inmunitaria adaptativa; se liberan gránulos citotóxicos hacia la superficie de la célula blanco unida, y las proteínas efectoras que contienen penetran en la membrana celular e inducen muerte celular programada. De cualquier modo, la muerte por linfocitos citolíticos se desencadena por receptores invariables que reconocen componentes de superficies de células infectadas, y su función conocida en la defensa del hospedador yace en las fases tempranas de infección por varios patógenos intracelulares, en particular virus del

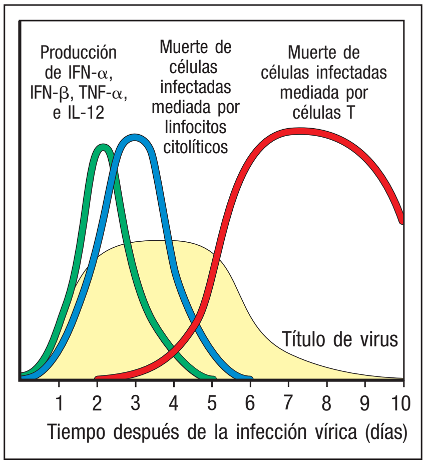


Fig. 2-55. Los linfocitos citolíticos naturales (células NK) son un componente temprano de la respuesta del hospedador a infecciones por virus. Experimentos en ratones han demostrado que el IFN-α, el IFN-β y las citocinas TNF-α e IL-12 aparecen primero, seguidos por una onda de linfocitos NK, que juntos controlan el virus pero no lo eliminan. La erradicación del virus se logra cuando se producen células T CD8 específicas para dicho virus. Sin linfocitos citolíticos, las concentraciones de algunos virus son mucho más altas durante los primeros días de la infección y pueden ser letales a menos que se dé tratamiento vigoroso con fármacos antivíricos.

herpes y el parásito protozoario *Leishmania.* Los linfocitos citolíticos se clasifican como parte del sistema inmunitario innato por sus receptores invariables.

Los linfocitos citolíticos se activan en respuesta a interferones o citocinas derivadas de macrófago. Aun cuando a partir de individuos no infectados es posible aislar estos linfocitos que pueden destruir blancos sensibles, esta actividad aumenta 20 a 100 veces cuando dichas células quedan expuestas a IFN-α e IFN-β o al factor activador de linfocitos NK IL-12, que es una de las citocinas que se producen en etapas tempranas en muchas infecciones. Los linfocitos citolíticos activados sirven para contener infecciones víricas mientras la respuesta inmunitaria adaptativa está generando células T citotóxicas específicas para antígeno que pueden eliminar la infección (fig. 2-55). En la actualidad el único indicio respecto de la función fisiológica de los linfocitos citolíticos en seres humanos proviene de pacientes que tienen deficiencia de las mismas (que es poco común). Esos individuos resultan ser muy susceptibles a las fases tempranas de la infección por virus del herpes. En fecha reciente se encontró un dato similar en ratones infectados por citomegalovirus murino, un herpesvirus.

La IL-12, al actuar en sinergia con el TNF-α, también puede estimular a los linfocitos citolíticos a secretar grandes cantidades de citocina IFN-γ, lo cual es crucial para controlar algunas infecciones antes de que quede disponible el IFN-γ producido por células T citotóxicas CD8 activadas. Esta producción temprana de IFN-γ por linfocitos NK también influye sobre la respuesta de células T CD4 a agentes infecciosos, al inducir células T CD4 activadas para que se diferencien hacia células T_H1 inflamatorias capaces de activar macrófagos (sección 8-19).

2-31 Los linfocitos citolíticos poseen receptores para moléculas propias que evitan su activación por células no infectadas

Para que los linfocitos citolíticos defiendan al cuerpo contra infecciones por virus y otros microorganismos patógenos, deben tener algún mecanismo para distinguir entre células infectadas y no infectadas. Aún no se conoce la forma exacta en que esto sucede en cada caso, pero se cree que una célula NK se activa por una combinación de reconocimiento directo de cambios en glucoproteínas de superficie celular inducidos por agresión metabólica, como transformación maligna o infección vírica o bacteriana, junto con un reconocimiento de "lo propio alterado", que comprende cambios de la expresión de moléculas del MHC. La expresión alterada de moléculas del MHC de clase I puede ser una característica común de células infectadas por patógenos intracelulares, porque muchos de estos patógenos han creado estrategias para interferir con la capacidad de dichas moléculas para captar y desplegar péptidos a células T. Así, un mecanismo mediante el cual los linfocitos citolíticos distinguen entre células infectadas y no infectadas es al reconocer alteraciones de la expresión del MHC de clase I (fig. 2-56).

Los linfocitos citolíticos tienen la capacidad para detectar cambios de la expresión de moléculas del MHC de clase I al integrar las señales provenientes de dos tipos de receptores de superficie, que juntos controlan su actividad citotóxica. Un tipo es un receptor activador que desencadena la muerte por la célula NK. Varias clases de receptores proporcionan esta señal de activación, lo que incluye miembros de las familias de proteínas parecidas a inmunoglobulina y lectina tipo C. La estimulación de tales receptores activa a los linfocitos citolíticos, lo que origina la liberación de citocinas como IFN-γ y la muerte dirigida de la célula estimuladora por medio de liberación de gránulos citotóxicos que contienen granzimas y perforina. Este mecanismo de muerte es el mismo que utilizan las células T citotóxicas, y se describe en detalle cuando se comentan las funciones de esa población de células T efectoras (cap. 8). Los linfocitos citolíticos también portan receptores para inmunoglobulina, y la unión de éstos a anticuerpos activa a linfocitos NK para liberar sus gránulos citotóxicos; esto se conoce como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, o ADCC (cap. 9). Un segundo grupo de receptores inhibe la activación y evita que los linfocitos citolíticos maten células hospedadoras normales. Tales receptores inhibidores son específicos para varias moléculas del MHC de clase I, lo que ayuda a explicar por qué los linfocitos cito-

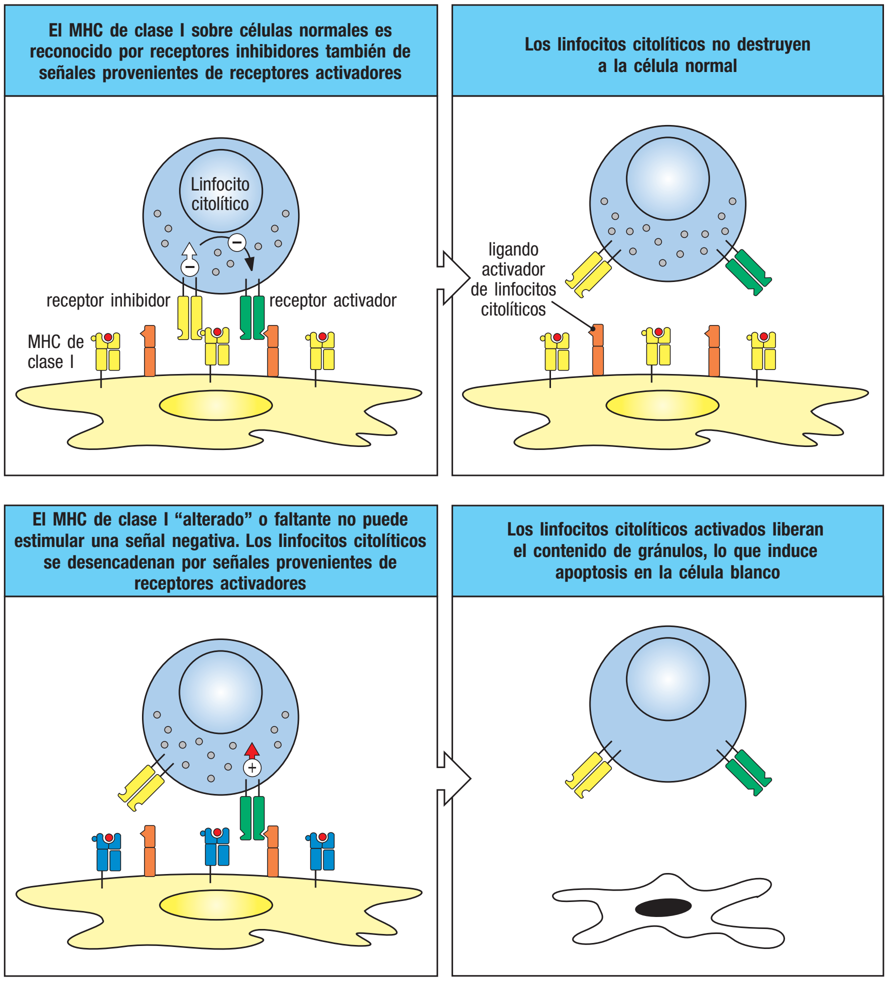

El MHC de clase I sobre células normales es reconocido por receptores inhibidores también de señales provenientes de receptores activadores
Linfocito citolítico
−
−
receptor inhibidor
receptor activador
MHC de clase I
Los linfocitos citolíticos no destruyen a la célula normal
ligando activador de linfocitos citolíticos
El MHC de clase I "alterado" o faltante no puede estimular una señal negativa. Los linfocitos citolíticos se desencadenan por señales provenientes de receptores activadores
+
Los linfocitos citolíticos activados liberan el contenido de gránulos, lo que induce apoptosis en la célula blanco

Fig. 2-56. La eliminación mediada por linfocitos citolíticos depende del balance entre señales activadoras y señales inhibidoras. Los linfocitos citolíticos tienen varios receptores activadores que reconocen ligandos de carbohidrato comunes sobre la superficie de las células del cuerpo y emiten señales a los linfocitos citolíticos para que destruyan a la célula unida. Sin embargo, se evita un ataque masivo de dichos linfocitos por otro grupo de receptores que reconocen moléculas del MHC de clase I (que están presentes en casi todos los tipos de células) e inhiben la muerte al anular las acciones de los receptores activadores. Esta señal inhibidora se pierde cuando las células diana no expresan MHC de clase I y quizá también en células infectadas por virus, muchos de los cuales cancelan de manera específica la expresión del MHC de clase I o alteran su conformación de modo que evitan el reconocimiento por células T CD8. Otra posibilidad es que las células no infectadas normales respondan al IFN-α y al IFN-β al incrementar la expresión de moléculas del MHC de clase I, lo que las hace resistentes a la eliminación por parte de los linfocitos citolíticos activados. En cambio, las células infectadas pueden no aumentar la expresión de MHC de clase I, lo que las hace dianas para linfocitos citolíticos activados.

líticos matan de manera selectiva células que portan cifras bajas de dichas moléculas pero se evita que destruyan células que tienen números normales. Mientras más alto sea el nivel de expresión del MHC de clase I sobre la superficie de una célula, mejor protegida está contra la destrucción por linfocitos NK. Ésta es la razón por la cual los interferones, que inducen la expresión de moléculas del MHC de clase I, pueden proteger a células hospedadoras no infectadas contra linfocitos NK. Al mismo tiempo el interferón activa a la célula NK para que destruya células infectadas por virus.

Los receptores que regulan la actividad de linfocitos NK caen dentro de dos familias grandes (fig. 2-57) que contienen varios otros receptores de superficie celular además de los receptores NK. Una está compuesta de receptores homólogos a las lectinas tipo C que se llaman **receptores parecidos a lectina asesinos (KLR)**. Los genes que codifican para KLR se encuentran dentro de una agrupación de gen llamada el complejo de receptor NK, o NKC.

La otra familia de receptores está compuesta por receptores con dominios parecidos a inmunoglobulina, de ahí su nombre **receptores parecidos a inmunoglobulina de linfocitos citolíticos (KIR)**. Los genes KIR forman parte de una agrupación de mayor tamaño de receptores parecidos a inmunoglobulina conocidos como el complejo de receptor de leucocito, o LRC. Las agrupaciones tanto NKC como LRC están presentes en ratones y en seres humanos, pero los ratones carecen de los genes KIR y, por tanto, dependen de los receptores parecidos a lectina tipo C del NKC para controlar su actividad de célula NK.

Una complicación del entendimiento de la regulación de la actividad de linfocitos NK es que las mismas familias estructurales de receptores NK contienen receptores tanto activadores como inhibidores. En seres humanos y ratones, los

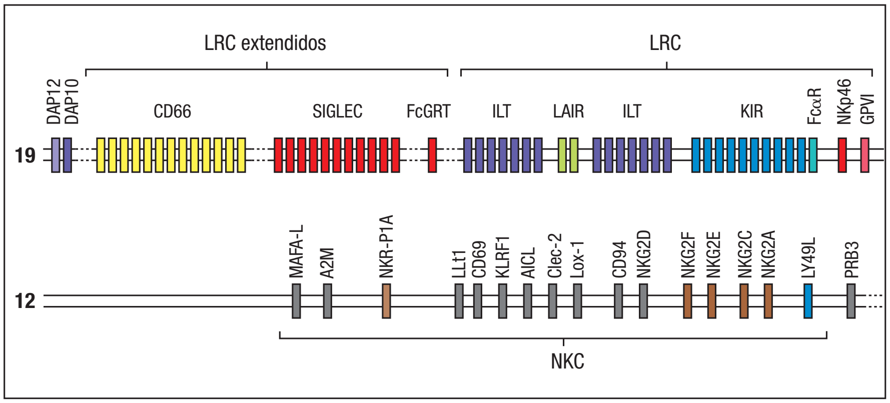


Fig. 2-57. Los genes que codifican para receptores de linfocitos citolíticos se clasifican dentro de dos grandes familias. La primera, el complejo receptor de leucocito (LRC), comprende una gran agrupación de genes que codifican una familia de proteínas compuestas de dominios de tipo inmunoglobulina. Éstas incluyen los receptores de tipo inmunoglobulina de linfocitos citolíticos (KIR) expresados por linfocitos NK, la clase ILT (transcritos de tipo inmunoglobulina), y las familias de genes de receptores de tipo inmunoglobulina asociados con leucocitos (LAIR). Las lectinas de señalización (SIGLEC) y miembros de la familia CD66 se localizan cerca. En los seres humanos, este complejo se encuentra en el cromosoma 19. La segunda agrupación de genes se llama complejo de receptor NK (NKC), y codifica receptores de tipo lectina citolíticos, una familia de receptores que incluye las proteínas NKG2 y la molécula CD94, con la cual una molécula de NKG2 se aparea para crear un receptor funcional. Este complejo se localiza en el cromosoma 12 de los seres humanos. Algunos genes que codifican receptores NK se encuentran fuera de estas dos agrupaciones de genes importantes; por ejemplo, los genes de receptores de citotoxicidad natural NKp30 y NKp44 se encuentran dentro del complejo principal de histocompatibilidad en el cromosoma 6. Figura basada en datos proporcionados por cortesía de J. Trowsdale, University of Cambridge.

linfocitos citolíticos expresan un heterodímero de dos lectinas tipo C, llamado CD94 y NKG2, que interactúa con moléculas parecidas a MHC de clase I no polimórficas, incluso HLA-E en seres humanos y Qa-1 en ratones, que se unen a fragmentos del péptido principal provenientes de otras moléculas del MHC de clase I. De este modo, CD94:NKG2 podría ser sensible a la presencia de diversas variantes del MHC de clase I. En seres humanos, la familia NKG2 tiene seis miembros, NKG2A, B, C, D, E y F. De éstos, por ejemplo, NKG2A y B son inhibidores, mientras que NKG2C es activador (fig. 2-58). NKG2D también es activador pero difiere de los otros miembros de la familia NKG2, y se comenta por separado en la sección siguiente. En ratones, Ly49H, un miembro de la familia de lectina tipo C Ly49, parece ser distinto, porque la unión de esta molécula es un evento activador que desencadena una respuesta citotóxica, mientras que la unión de los otros miembros de Ly49 es inhibidora.

Asimismo, en la familia de receptor KIR, algunos miembros son activadores mientras que otros son inhibidores. Diferentes genes KIR también codifican para proteínas con números de dominios de inmunoglobulina que difieren; algunas, llamadas KIR-2D, tienen dos dominios de inmunoglobulina, y otras, llamadas KIR-3D, tienen tres. El hecho de si una proteína KIR es activadora o inhibidora depende de la presencia o ausencia de motivos emisores de señales específicos en su dominio citoplásmico. Los motivos de secuencia que son reconocidos por proteínas adaptadoras inhibidoras intracelulares se encuentran en proteínas KIR que tienen colas citoplásmicas largas; tales proteínas se designan KIR-2DL y KIR-3DL. Las proteínas KIR con colas citoplásmicas cortas carecen de estos motivos inhibidores, y en lugar de eso se relacionan con la proteína adaptadora activadora DAP12 (también conocida como KARAP). Por ende, los receptores KIR activadores se designan como KIR-2DS y KIR-3DS (fig. 2-58). Otros receptores NK inhibidores específicos para los productos de los loci del MHC de clase I se están definiendo con rapidez, y todos son miembros de la familia KIR parecida a inmu-

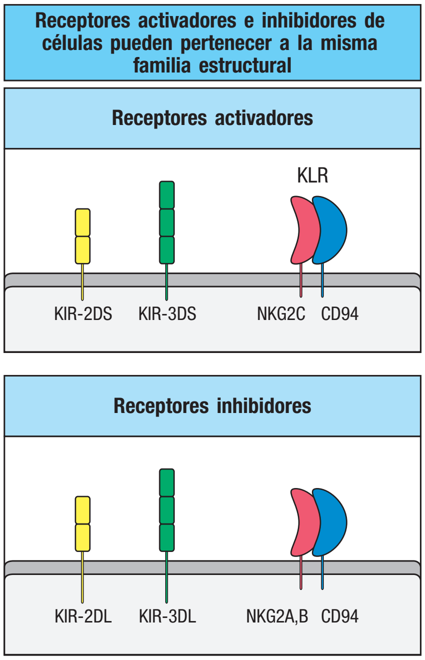

Receptores activadores e inhibidores de células pueden pertenecer a la misma familia estructural
Receptores activadores
KLR
KIR-2DS
KIR-3DS
NKG2C
CD94
Receptores inhibidores
KIR-2DL
KIR-3DL
NKG2A,B
CD94

Fig. 2-58. Las familias estructurales de receptores NK codifican receptores activadores y receptores inhibidores. Las familias de receptores de tipo inmunoglobulina de linfocitos citolíticos (KIR) y de receptores de tipo lectina de linfocitos citolíticos (KLR) tienen miembros que envían señales activadoras a los linfocitos citolíticos (panel superior) y elementos que envían señales inhibidoras (panel inferior). Los miembros de la familia KIR se designan de acuerdo al número de dominios de tipo inmunoglobulina que poseen y a la longitud de sus colas citoplásmicas. Los receptores KIR activadores tienen colas citoplásmicas cortas y se les designa con la letra "S". Éstos se asocian con una proteína adaptadora de señalización, la DAP12. El receptor KLR activador es un heterodímero formado por NKG2C y otro miembro de la familia de lectina tipo C, CD94. Los receptores KIR inhibidores tienen colas citoplásmicas más largas y se les designa con la letra "L"; ellos no se relacionan de manera constitutiva con proteínas adaptadoras, sino que contienen motivos de señalización que cuando se fosforilan son reconocidos por fosfatasas inhibidoras. Al igual que el KLR activador, los KLR inhibidores (NKG2A y NKG2B) forman heterodímeros con CD94.

noglobulina, o las lectinas tipo C parecidas a Ly49. Está claro que la regulación de la actividad de linfocitos NK es compleja, y el hecho de si alguna célula NK individual es activada por otra célula depende del balance general de receptores activadores e inhibidores que la célula NK está expresando.

La respuesta general de los linfocitos citolíticos para las diferencias en la expresión de MHC se complica más por el polimorfismo de los genes KIR; por ejemplo, para uno de los genes KIR hay 2 alelos, uno es activador y el otro inhibidor. Más aún, la agrupación de gen KIR parece ser una parte muy dinámica del genoma humano, porque en diferentes personas se encuentran diferentes números de genes KIR activadores e inhibidores. No está clara la ventaja que tal diversidad podría tener. Como se mencionó, el locus KIR no se encuentra en ratones, los cuales usan las moléculas KLR para regular la actividad de linfocitos NK. De esta manera, cualquiera que sea la fuerza impulsora para la evolución del locus KIR y su diversidad, quizás haya surgido en una época relativamente reciente en términos evolutivos.

La señalización por los receptores NK inhibidores suprime la actividad asesina de linfocitos NK. Esto significa que éstas no destruyen células sanas, idénticas desde el punto de vista genético, con expresión normal de moléculas del MHC de clase I, como las otras células del cuerpo. Aun así, las células infectadas por virus pueden hacerse susceptibles a destrucción por linfocitos NK mediante diversos mecanismos. En primer lugar, algunos virus inhiben toda la síntesis de proteína en sus células hospedadoras, de modo que la síntesis de proteínas del MHC de clase I estaría bloqueada en células infectadas, aun cuando su producción en células no infectadas es estimulada por las acciones del interferón. La reducción de la expresión del MHC de clase I en células infectadas las haría menos capaces, en forma correspondiente, de inhibir linfocitos NK por medio de sus receptores específicos para MHC y, por consiguiente, serían más susceptibles a ser destruidas. En segundo lugar, algunos virus pueden evitar de manera selectiva la exportación de moléculas del MHC de clase I hacia la superficie celular. Esto podría permitir que la célula infectada evada el reconocimiento por células T citotóxicas, pero las haría susceptibles a ser destruidas por linfocitos NK. La infección vírica también altera la glucosilación de proteínas celulares, lo que tal vez permita que domine el reconocimiento por receptores activadores de célula NK, o elimina el ligando normal para los receptores inhibidores. Esto podría permitir que las células infectadas fueran detectadas aun cuando la magnitud de expresión del MHC de clase I no haya cambiado.

Está claro que queda mucho por aprender acerca de este mecanismo innato de ataque citotóxico y su importancia fisiológica. La participación de moléculas del MHC de clase I en permitir que los linfocitos citolíticos detecten infecciones intracelulares despierta particular interés porque estas mismas proteínas rigen la respuesta de células T a patógenos intracelulares. Es posible que los linfocitos citolíticos, que usan un grupo diverso de receptores no clonales para detectar MHC alterado, representen los remanentes modernos de los antepasados evolutivos de las células T, los cuales evolucionaron reordenando genes que codifican para un vasto repertorio de receptores de células T específicos para antígeno dirigidos a reconocer moléculas del MHC "alteradas" por antígenos peptídicos unidos.

2-32 Los linfocitos citolíticos portan receptores que activan su función destructora en respuesta a ligandos expresados sobre células infectadas o células tumorales

Además de los receptores KIR y KLR, que participan en la detección de la magnitud de expresión del MHC de clase I sobre otras células, los linfocitos citolíticos también expresan receptores que detectan de modo más directo la presencia de infección u otras perturbaciones en una célula. Los receptores activadores de mayor importancia para el reconocimiento de células infectadas son los **receptores de citotoxicidad natural (NCR)** NKp30, NKp44 y NKp46, que son receptores parecidos a inmunoglobulina, y el miembro de la familia de la lectina tipo C NKG2D (fig. 2-59). Los ligandos reconocidos por los receptores de citotoxicidad natural no se encuentran bien definidos, aunque se sabe que NKp46 reconoce proteoglucanos de heparán sulfato, así como algunas proteínas víricas.

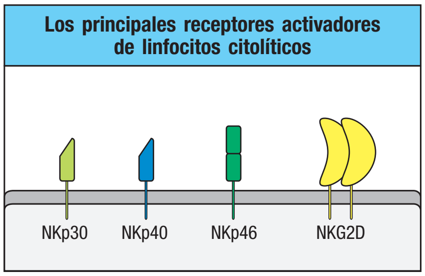

Los principales receptores activadores de linfocitos citolíticos

Fig. 2-59. Los principales receptores activadores de linfocitos citolíticos son los receptores de citotoxicidad natural y NKG2D. Los receptores de citotoxicidad natural son proteínas de tipo inmunoglobulina. NKp30 y NKp40 tienen un dominio extracelular que se asemeja a un dominio variable único de una molécula de inmunoglobulina. Activan a los linfocitos citolíticos por medio de su asociación con homodímeros de la cadena CD3ζ o de la cadena γ de receptor Fc (estas son proteínas de señalización que también se asocian con otros tipos de receptores y se describen con mayor detalle en el capítulo 6). NKp46 se asemeja a las moléculas KIR-2D debido a que tiene dos dominios parecidos a los dominios constantes de una molécula de inmunoglobulina. NKG2D es un miembro de la familia de lectina de tipo C y forma un homodímero.

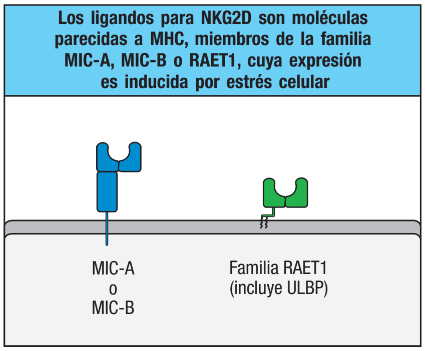

Los ligandos para NKG2D son moléculas parecidas a MHC, miembros de la familia MIC-A, MIC-B o RAET1, cuya expresión es inducida por estrés celular
MIC-A
o
MIC-B
Familia RAET1
(incluye ULBP)

Fig. 2-60. Los ligandos para el receptor NK activador NKG2D son proteínas que se expresan en condiciones de estrés celular. Las proteínas MIC, MIC-A y MIC-B, son moléculas parecidas a las del MHC inducidas sobre células epiteliales, entre otras, por situaciones de estrés, como choque térmico, estrés metabólico o procesos infecciosos. Los miembros de la familia RAET1, incluso el subgrupo designado como proteínas de unión a UL16 (ULBP), también se parecen a una porción de una molécula del MHC de clase I, los dominios α_1 y α_2, y se fijan a la célula por medio de un enlace de glucosilfosfatidilinositol.

NKG2D parece tener una función especializada en la activación de linfocitos NK. Otros miembros de la familia NKG2 (NKG2A, C y E) forman heterodímeros con CD94 y se unen a la molécula del MHC de clase I, HLA-E. Los ligandos para el receptor NKG2D son familias de proteínas que son parientes lejanas de las moléculas del MHC de clase I pero tienen una función por completo diferente, al producirse en respuesta a la agresión metabólica. Los ligandos en seres humanos para NKG2D (fig. 2-60) son las moléculas MIC parecidas al MHC de clase I, MIC-A y MIC-B, y la familia de proteína RAET1, que son homólogas a los dominios α_1 y α_2 de las moléculas del MHC de clase I (que se describen cuando se comenta la estructura de la molécula del MHC en el capítulo 3). La familia RAET1 tiene 10 miembros, tres de los cuales inicialmente se caracterizaron como ligandos para la proteína UL16 del citomegalovirus y, en consecuencia, también se llaman proteínas de unión a UL16, o ULBP. Los ratones no expresan un equivalente de las moléculas MIC, y los ligandos para NKG2D murino tienen una estructura muy similar a la de las proteínas RAET1, y probablemente son homólogos de ellas. De hecho, estos ligandos se identificaron por vez primera en ratones como la familia de proteínas inducibles en etapa temprana por el ácido retinoico 1 (Rae1).

Los ligandos para NKG2D se expresan en respuesta a agresión celular o metabólica y, así, se regulan en dirección ascendente sobre células infectadas por bacterias intracelulares o por algunos virus, como citomegalovirus, así como sobre células tumorales incipientes que han presentado transformación maligna. De esta manera, el reconocimiento por NKG2D actúa como una señal de “peligro” generalizada para el sistema inmunitario. NKG2D también se expresa sobre macrófagos activados y sobre células T citotóxicas CD8 activadas, y el reconocimiento de ligandos de NKG2D por estas células proporciona una potente señal coestimuladora que incrementa sus funciones efectoras.

2-33 El receptor NKG2D activa una vía de señalización diferente de la de los otros receptores NK activadores

Además de los ligandos que reconoce, NKG2D también difiere de otros receptores activadores de linfocitos NK en la vía de señalización que utiliza dentro de la célula. Los otros receptores activadores, tanto los receptores de citotoxicidad natural como los KIR activadores, se unen a moléculas adaptadoras como la cadena CD3ζ, la γ del receptor Fc, y DAP12, todos los cuales contienen motivos de señalización específicos llamados **motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM)**. Cuando el receptor NK se une a su ligando, los ITAM se fosforilan, lo que conduce a la unión y activación de la tirosina cinasa intracelular Syk, y eventos de señalización adicionales en la célula (sección 6-17). En cambio, NKG2D se une a una proteína adaptadora diferente, DAP10, que no contiene una secuencia de ITAM y en su lugar activa a la cinasa de lípido intracelular fosfatidilinositol-3-cinasa (PI 3-cinasa), lo que inicia una serie diferente de eventos de señalización intracelulares. Con todo, ambas vías de señalización dan por resultado la activación de la célula NK. En ratones, el funcionamiento de NKG2D es aún más complicado, porque el NKG2D de ratón se produce en dos formas empalmadas de modo alternativo, una de las cuales se une a DAP12 mientras que la otra se une a DAP10. De esta manera, el NKG2D de ratón puede activar ambas vías de señalización, mientras que el NKG2D en seres humanos sólo emite señales por medio de DAP10 para activar la vía de la PI 3-cinasa.

2-34 Varias subpoblaciones de linfocitos se comportan como linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato

Los reordenamientos de gen que codifican para receptor son una característica definitoria de los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo, y permiten la generación de una variedad infinita de receptores de antígeno, cada uno expresado en una célula T o célula B individual diferente (sección 1-11). Sin embargo, hay varios subgrupos de linfocitos menores que producen receptores de antígeno de este tipo pero sólo con diversidad muy limitada, codificados por algunos reordenamientos de gen comunes. Dado que estos receptores son relativamente invariables, y pues-

Linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato		
Células B-1	**Células γ:δ epiteliales**	**Células T NK**
Sintetizan anticuerpo natural, protegen contra infección por *Streptococcus pneumoniae*	Producen citocinas con rapidez	Producen citocinas con rapidez
Ligandos no relacionados con MHC	Los ligandos se relacionan con MHC de clase IB	Los ligandos son lípidos unidos a CD1d
No pueden reforzarse	No pueden reforzarse	No pueden reforzarse

Fig. 2-61. Las tres clases principales de linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato y sus propiedades.

to que sólo ocurren en ubicaciones específicas dentro del cuerpo, tales linfocitos no necesitan pasar por expansión clonal antes de mostrar una respuesta eficaz a los antígenos que reconocen; por ende, se conocen como **linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato (ILL)** (fig. 2-61). Para producir receptores de antígeno en estas células se requieren las recombinasas RAG-1 y RAG-2; estas proteínas, y su participación en el reordenamiento de gen en linfocitos, se describen en el capítulo 4. Dado que expresan RAG-1 y RAG-2 y pasan por el proceso de reordenamiento de gen que codifica para receptor de antígeno, los ILL son, por definición, células del sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, se comportan más como una parte del sistema inmunitario innato y, así, se comentan aquí.

Un tipo de ILL es el subgrupo de **células T γ:δ** que reside dentro de epitelios, como la piel. Las células T γ:δ son por sí mismas un subgrupo menor de las células T, que se presentaron en el capítulo 1. Sus receptores de antígeno están compuestos de una cadena γ y una cadena δ, en lugar de las cadenas α y β que constituyen los receptores de antígeno en el subgrupo mayoritario de células T comprendido en la inmunidad adaptativa. Las células T γ:δ se descubrieron puramente como consecuencia de que tienen receptores relacionados con inmunoglobulina codificados mediante genes reordenados, y aún se está esclareciendo su función.

Una de las características más notorias de dichas células es su división hacia dos subgrupos muy distintos. Uno se encuentra en los tejidos linfoides de todos los vertebrados y, al igual que las células B y las células T α:β, tiene receptores de célula T muy diversificados. En cambio, las células T γ:δ intraepiteliales ocurren de modo variable en diferentes vertebrados, y por lo general despliegan receptores de diversidad muy limitada, en particular en la piel y en las vías reproductoras femeninas de ratones, donde las células T γ:δ son en esencia homogéneas en cualquier sitio. Con base en su diversidad limitada y ausencia de recirculación, se ha propuesto que las células T γ:δ intraepiteliales pueden reconocer ligandos que se derivan del epitelio en el cual residen, pero que sólo se expresan cuando una célula ha quedado infectada. Los ligandos candidato son proteínas de choque térmico, moléculas del MHC de clase Ib (cap. 5), y nucleótidos y fosfolípidos no ortodoxos; hay evidencia de reconocimiento de todos estos ligandos por células T γ:δ.

A diferencia de las células T α:β, las células T γ:δ en general no reconocen a antígenos como péptidos presentados por moléculas del MHC; en lugar de eso, parecen reconocer sus antígenos blanco de manera directa y, así, podrían reconocer, y responder con rapidez a moléculas expresadas por muchos tipos de células. El reconocimiento de moléculas expresadas como consecuencia de infección, más que el reconocimiento de antígenos específicos para patógenos en sí, distinguiría entre las células T γ:δ intraepiteliales y otros linfocitos, y las colocaría en la clase similar a innata.

Otro subgrupo de linfocitos con receptores de antígeno de diversidad limitada es el subgrupo **B-1** de células B. Las células B-1 se distinguen de otras células B por la proteína de superficie celular CD5, y tienen propiedades que difieren mucho de las de las células B convencionales que median la inmunidad humoral adaptativa. Las células B-1 son en muchos aspectos análogas a las células T γ:δ intraepiteliales: surgen en etapas tempranas del desarrollo embrionario, usan un grupo

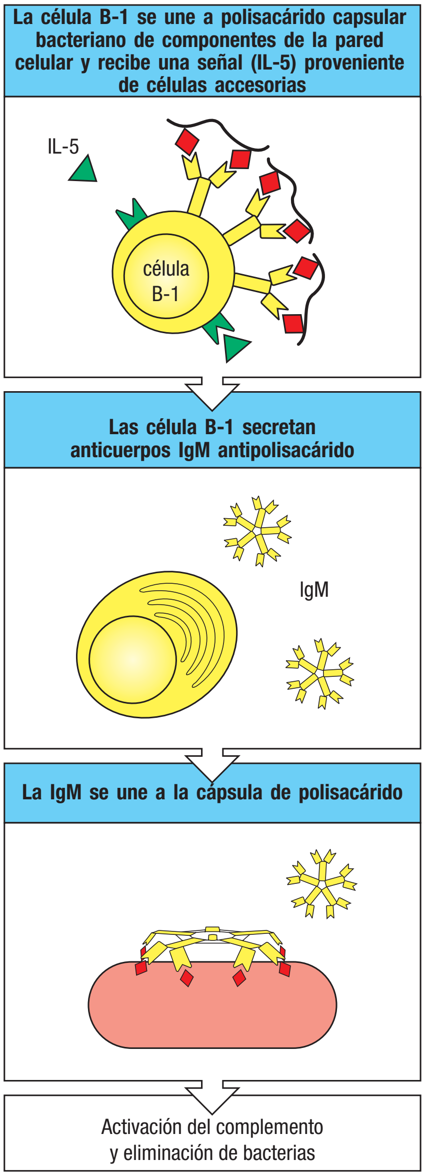

La célula B-1 se une a polisacárido capsular bacteriano de componentes de la pared celular y recibe una señal (IL-5) proveniente de células accesorias
IL-5
célula B-1
Las célula B-1 secretan anticuerpos IgM antipolisacárido
IgM
La IgM se une a la cápsula de polisacárido
Activación del complemento y eliminación de bacterias

Fig. 2-62. Las células B-1 podrían tener importancia en la respuesta a antígenos de carbohidrato, como los polisacáridos bacterianos. Estas respuestas ocurren con rapidez; aparecen anticuerpos en el transcurso de 48 h después de la infección, probablemente porque hay una frecuencia alta de precursores de los linfocitos que muestran respuesta, de modo que se requiere poca expansión clonal. Al contrario de las respuestas a muchos otros antígenos, ésta no necesita la "ayuda" de células T. En ausencia de dicha ayuda, sólo se sintetiza IgM (por razones que se explican en el capítulo 9) y, en los ratones, dichas respuestas eliminan, por lo tanto, bacterias principalmente mediante la activación del complemento, cuya eficiencia es óptima cuando el anticuerpo es del isotipo IgM.

distintivo y limitado de reordenamientos de gen para sintetizar a sus receptores, se autorrenuevan en tejidos fuera de los órganos linfoides centrales, y son el linfocito que predomina en un microambiente particular, las cavidades peritoneal y pleural. Las células B-1 parecen formar respuestas de anticuerpo principalmente a antígenos polisacáridos, y pueden producir anticuerpos de la clase IgM sin necesitar la ayuda de células T (fig. 2-62). Si bien estas respuestas pueden aumentarse por células T, aparecen por vez primera en el transcurso de 48 h después de la exposición a antígeno y, así, las células T no pueden participar. De este modo, las células B-1 no son activas en una respuesta inmunitaria adaptativa específica para antígeno. La falta de una interacción específica para antígeno con células T auxiliares podría explicar por qué no se genera memoria inmunitaria como resultado de respuestas de células B-1: las exposiciones repetidas al mismo antígeno desencadenan respuestas similares, o disminuidas, con cada exposición. Por ende, estas respuestas, aunque generadas por linfocitos con receptores que se reordenan, semejan respuestas inmunitarias innatas más que adaptativas.

Al igual que con las células T γ:δ, la función precisa de las células B-1 en la respuesta del hospedador es incierta. Los ratones con deficiencia de células B-1 son más susceptibles a infección por *Streptococcus pneumoniae* porque no producen un anticuerpo antifosfocolina que proporciona protección contra esta bacteria. Una fracción importante de las células B-1 puede producir anticuerpos de esta especificidad, y dado que no es necesaria la ayuda de células T específicas para antígeno, puede producirse una respuesta potente en etapas tempranas de la infección por dicho patógeno. Hay dudas respecto a si las células B-1 de seres humanos tienen la misma función.

Las **células T NK** son un tercer subgrupo de ILL; se encuentran en el timo y en órganos linfoides periféricos. Dichas células expresan una cadena α de receptor de células T invariable, pareada con una de tres cadenas β diferentes, y tienen la capacidad de reconocer antígenos glucolípidos. La principal respuesta de las células T NK parece ser la secreción rápida de citocinas, entre ellas IL-4, IL-10 e IFN-γ, y se cree que tales células pueden tener una función principalmente reguladora. En el capítulo 10 se mencionan nuevamente dichas células.

Desde una perspectiva evolutiva, es interesante notar que las células T γ:δ parecen defender las superficies del cuerpo, mientras que las células B-1 defienden las cavidades del mismo. Ambos tipos tienen limitación relativa de su rango de especificidades y de la eficiencia de sus respuestas; es posible que representen una fase transicional en la evolución de la respuesta inmunitaria adaptativa, al defender los dos compartimientos principales de los organismos primitivos: las superficies epiteliales y las cavidades del cuerpo. No está claro si aún son trascendentales para la defensa del hospedador o si representan una reliquia evolutiva. Como quiera que sea, dado que cada tipo de célula es prominente en ciertos sitios del cuerpo, y contribuye a respuestas contra ciertos patógenos, deben incorporarse en el pensamiento acerca de defensa del hospedador.

Un componente final de las defensas inmunitarias innatas del cuerpo son los anticuerpos IgM que se conocen como **anticuerpos naturales**. Esta IgM natural se codifica por genes reordenados que codifican para anticuerpos que no han sufrido más diversificación por el proceso conocido como hipermutación somática (cap. 4). En seres humanos, constituye una cantidad considerable de la IgM circulante, y no parece ser la consecuencia de una respuesta inmunitaria adaptativa específica para antígenos a la infección. Tiene baja afinidad para muchos patógenos, y mucha reactividad cruzada; incluso se une a algunas moléculas propias. Además, se desconoce si se produce en respuesta a la flora normal de las superficies epiteliales del cuerpo o en respuesta a lo propio. No obstante, puede tener una participación en la defensa del hospedador contra *Streptococcus pneumoniae* al unirse a la fosfocolina en la envoltura de la célula bacteriana, lo que da pie a eliminación de las bacterias antes de que se hagan peligrosas.

Resumen

En la inmunidad innata se usan diversos mecanismos efectores para eliminar una infección o, cuando esto fracasa, para mantenerla a raya en tanto el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer el patógeno. Tales mecanismos efectores se regulan por sistemas de receptores codificados por línea germinal que tienen la capacidad para distinguir entre moléculas propias normales sobre células no infectadas, y ligandos extraños infecciosos. De tal manera, la capacidad de los fagocitos para distinguir entre lo propio y patógenos controla su liberación de quimiocinas y citocinas proinflamatorias que actúan juntas para reclutar más células fagocíticas hacia el sitio de infección. En especial es notorio el reclutamiento temprano de neutrófilos que pueden reconocer patógenos de modo directo. Más aún, las citocinas liberadas por células fagocíticas hísticas inducen fiebre, la producción de proteínas de respuesta de fase aguda, incluso la lectina de unión a manosa y la proteína C reactiva de unión a patógeno, y la movilización de células presentadoras de antígeno que inducen la respuesta inmunitaria adaptativa. Los virus patógenos son reconocidos por células en las cuales se replican, lo que lleva a la producción de interferones que sirven para inhibir la replicación vírica y para activar linfocitos NK, que a su vez pueden distinguir entre células infectadas y no infectadas. Como se menciona más adelante en este libro, las citocinas, quimiocinas, células fagocíticas y linfocitos NK son mecanismos efectores que también se emplean en la respuesta inmunitaria adaptativa, que usa receptores variables para dirigirse a antígenos de patógenos específicos.

Resumen del capítulo 2

El sistema innato de defensa del hospedador contra infección consta de varios componentes. El primero de éstos son las funciones de barrera de los epitelios del cuerpo, que pueden simplemente evitar el establecimiento de una infección. A continuación, hay células y moléculas disponibles para controlar o destruir el patógeno una vez que ha violado las defensas epiteliales. Las más importantes son los macrófagos hísticos, que median la defensa celular de las fronteras. El entendimiento de la forma en que el sistema inmunitario innato reconoce patógenos está creciendo con rapidez, y estudios estructurales, como los de la lectina de unión a manosa, han empezado a revelar en detalle de qué modo los receptores de la inmunidad innata pueden distinguir entre superficies de patógeno y las de células hospedadoras. Además, la identificación del receptor para LPS bacteriano y su enlace con el TLR-4 humano ha abierto una ventana hacia el reconocimiento inmunitario innato de patrones moleculares relacionados con microbios. El reconocimiento por el sistema inmunitario innato conduce a la eliminación de patógenos invasores por medio de diversos mecanismos efectores. Casi todos éstos se han conocido durante un periodo prolongado; de hecho, la eliminación de microorganismos mediante fagocitosis fue la primera respuesta inmunitaria que se observó. De cualquier modo, todo el tiempo se aprenden más cosas; por ejemplo, sólo durante 15 años se ha sabido acerca de las quimiocinas, y ahora se han descubierto más de 50 proteínas quimiocina. El sistema de proteínas del complemento media la inmunidad innata humoral de los espacios de tejido y la sangre. Está claro que la inducción de mecanismos efectores potentes con base en el reconocimiento inmunitario innato por medio de receptores codificados por línea germinal tiene ciertos peligros. De hecho, la espada de dos filos comprendida por los efectos de la citocina TNF-α (beneficiosa cuando se libera localmente pero desastrosa con su liberación sistémica) ilustra el filo del cuchillo a lo largo del cual viajan todos los mecanismos innatos de defensa del hospedador. El sistema inmunitario innato se considera un sistema de defensa que evita principalmente el establecimiento de un foco de infección; con todo, aun cuando es inadecuado para esta función, prepara el terreno para la respuesta inmunitaria adaptativa, que forma una parte esencial de la defensa del hospedador en seres humanos. De esta manera, una vez introducido el estudio de la inmunología con una consideración de la función inmunitaria innata, ahora se dirigirá la atención hacia la respuesta inmunitaria adaptativa. Ésta ha sido el enfoque de casi todos los estudios en inmunología, porque es mucho más fácil de seguir, y de hacer experimentos al respecto al usar reactivos y respuestas específicos para antígenos definidos.

Preguntas

2-1 En el sistema inmunitario innato se utilizan dos estrategias para identificar patógenos: el reconocimiento de lo extraño, y el reconocimiento de lo propio. a) Dé ejemplos de cada una, y comente de qué modo cada ejemplo contribuye a la capacidad del organismo para protegerse a sí mismo contra infección. b) ¿Cuáles son las desventajas de estas diferentes estrategias?

2-2 El sistema de complemento da lugar a señales inflamatorias, opsoninas y moléculas que lisan bacterias de manera directa. a) Describa las propiedades generales de cada clase, y comente su utilidad en la defensa del hospedador. b) Diga cuál cree que es más importante en la defensa del hospedador, y por qué.

2-3 "Los receptores Toll representan las vías más antiguas de defensa del hospedador". ¿Esta declaración está justificada? Explique su respuesta.

2-4 Elie Metchnikoff descubrió la función protectora de los macrófagos al observar qué sucedió en una estrella de mar lesionada con una espina de erizo de mar. Describa la secuencia de eventos que seguirían si usted sufriera un pinchazo por una espina de erizo de mar.

2-5 El sistema del complemento es una cascada de enzimas que tiene la capacidad de producir efectos nocivos potentes. a) ¿De qué modo se aprovecha el complemento para proteger al ser humano en lugar de crear daño? b) ¿Qué sucede cuando las cosas salen mal?

2-6 Durante su desarrollo y para realizar sus diversas funciones con eficacia, las células del sistema inmunitario deben encontrar su camino hacia la parte correcta del cuerpo. ¿Cómo se las arreglan para hacer esto?

Referencias generales

Ezekowitz, R.A.B., and Hoffman, J.: **Innate immunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, 10:9–53.

Fearon, D.T., and Locksley, R.M.: **The instructive role of innate immunity in the acquired immune response.** *Science* 1996, **272**:50–53.

Gallin, J.I., Goldstein, I.M., and Snyderman, R. (eds): *Inflammation—Basic Principles and Clinical Correlates,* 3rd ed. New York, Raven Press, 1999.

Janeway, C.A., Jr, and Medzhitov, R.: **Innate immune recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:197–216.

Referencias de sección

2-1 Las enfermedades infecciosas son causadas por diversos agentes vivos que se replican en sus hospedadores

Kauffmann, S.H.E., Sher, A., and Ahmed, R.: *Immunology of Infectious Diseases.* Washington, DC, ASM Press, 2002.

Mandell, G.L., Bennett, J.E., and Dolin, R. (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Salyers, A.A., and Whitt, D.D.: *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach.* Washington, DC, ASM Press, 1994.

2-2 Los agentes infecciosos deben vencer defensas innatas del hospedador para establecer un foco de infección

Gibbons, R.J.: How microorganisms cause disease, in Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., and Blacklow, N.R. (eds): *Infectious Diseases.* Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992.

Hornef, M.W., Wick, M.J., Rhen, M., and Normark, S.: **Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1033–1040.

2-3 Las superficies epiteliales del cuerpo constituyen las primeras líneas de defensa contra la infección

Gallo, R.L., Murakami, M., Ohtake, T., and Zaiou, M.: **Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, **110**:823–831.

Gudmundsson, G.H., and Agerberth, B.: **Neutrophil antibacterial peptides, multifunctional effector molecules in the mammalian immune system.** J. *Immunol. Methods* 1999, **232**:45–54.

Koczulla, A.R., and Bals, R.: **Antimicrobial peptides: current status and therapeutic potential.** *Drugs* 2003, **63**:389–406.

Risso, A.: **Leukocyte antimicrobial peptides: multifunctional effector molecules of innate immunity.** *J. Leukoc. Biol.* 2000, **68**:785–792.

Zaiou, M., and Gallo, R.L.: ***Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics.*** *J. Mol. Med.* 2002, **80**:549–561.

2-4 Después de penetrar en los tejidos, muchos patógenos son reconocidos, ingeridos y destruidos por fagocitos

Aderem, A., and Underhill, D.M.: **Mechanisms of phagocytosis in macrophages.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:593–623.

Beutler, B., and Rietschel, E.T.: **Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:169–176.

Bogdan, C., Rollinghoff, M., and Diefenbach, A.: **Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:64–76.

Dahlgren, C., and Karlsson, A.: **Respiratory burst in human neutrophils.** *J. Immunol. Methods* 1999, **232**:3–14.

Harrison, R.E., and Grinstein, S.: **Phagocytosis and the microtubule cytoskeleton.** *Biochem. Cell Biol.* 2002, **80**:509–515.

2-5 El reconocimiento de patógenos y el daño de tejido inician una respuesta inflamatoria

Chertov, O., Yang, D., Howard, O.M., and Oppenheim, J.J.: **Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses.** *Immunol. Rev.* 2000, **177**:68–78.

Kohl, J.: **Anaphylatoxins and infectious and noninfectious inflammatory diseases.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:175–187.

Mekori, Y.A., and Metcalfe, D.D.: **Mast cells in innate immunity.** *Immunol. Rev.* 2000, **173**:131–140.

Svanborg, C., Godaly, G., and Hedlund, M.: **Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence.** *Curr. Opin. Microbiol.* 1999, **2**:99–105.

van der Poll, T.: **Coagulation and inflammation.** *J. Endotoxin Res.* 2001, **7**:301–304.

2-6 Receptores con especificidad para moléculas de patógeno reconocen modelos de motivos estructurales repetitivos

Apostolopoulos, V., and McKenzie, I.F.: **Role of the mannose receptor in the immune response.** *Curr. Mol. Med.* 2001, **1**:469–474.

Feizi, T.: **Carbohydrate-mediated recognition systems in innate immunity.** *Immunol. Rev.* 2000, **173**:79–88.

Gough, P.J., and Gordon, S.: **The role of scavenger receptors in the innate immune system.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:305–311.

Heine, H., and Lien, E.: **Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, **130**:180–192.

Kaisho, T., and Akira, S.: **Critical roles of toll-like receptors in host defense.** *Crit. Rev. Immunol.* 2000, **20**:393–405.

Linehan, S.A., Martinez-Pomares, L., and Gordon, S.: **Macrophage lectins in host defence.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:279–288.

Podrez, E.A., Poliakov, E., Shen, Z., Zhang, R., Deng, Y., Sun, M., Finton, P.J., Shan, L., Gugiu, B., Fox, P.L., et al.: **Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36.** *J. Biol. Chem.* 2002, **277**:38503–38516.

Turner, M.W., and Hamvas, R.M.: **Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations.** *Rev. Immunogenet.* 2000, **2**:305–322.

2-7 Los receptores tipo *Toll* son receptores de señalización que distinguen entre tipos de patógenos y ayudan a dirigir una respuesta inmunitaria apropiada

Barton, G.M., and Medzhitov, R.: **Toll-like receptors and their ligands.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002, **270**:81–92.

Lund, J.M., Alexopoulou, L., Sato, A., Karow, M., Adams, N.C., Gale, N.W., Iwasaki, A., and Flavell, R.A.: **Recognition of single-stranded RNA viruses by Tolllike receptor 7.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101**:5598–5603.

Lund, J., Sato, A., Akira, S., Medzhitov, R., and Iwasaki, A.: **Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **198**:513-20.

Kawai, T., and Akira, S.: **Innate immune recognition of viral infection.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:131–137.

Medzhitov, R., and Janeway, C.A., Jr: **The toll receptor family and microbial recognition.** *Trends Microbiol.* 2000, **8**:452–456.

Peiser, L., De Winther, M.P., Makepeace, K., Hollinshead, M., Coull, P., Plested, J., Kodama, T., Moxon, E.R., and Gordon, S.: **The class A macrophage scavenger receptor is a major pattern recognition receptor for Neisseria meningitidis which is independent of lipopolysaccharide and not required for secretory responses.** *Infect. Immun.* 2002, **70**:5346–5354.

Salio, M., and Cerundolo, V.: **Viral immunity: cross-priming with the help of TLR3.** *Curr. Biol.* 2005, **15**:R336–R339.

2-8 Los efectos del lipopolisacárido bacteriano sobre macrófagos están mediados por unión de CD14 a TLR-4

Beutler, B.: **Endotoxin, toll-like receptor 4, and the afferent limb of innate immunity.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:23–28.

Beutler, B., and Rietschel, E.T.: **Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:169–176.

2-9 Las proteínas NOD actúan como detectores intracelulares de infección bacteriana

Abreu, M.T., Fukata, M., and Arditi, M.: **TLR signaling in the gut in health and disease.** *J. Immunol.* 2005, **174**:4453–4456.

Dziarski, R., and Gupta, D.: **Peptidoglycan recognition in innate immunity.** *J Endotoxin Res.* 2005, **11**:304–310.

Inohara, N., Chamaillard, M., McDonald C, Nunez G.: **NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease.** *Annu. Rev. Biochem.* 2005, **74**:355–383.

Strober, W., Murray, P.J., Kitani, A., and Watanabe, T.: **Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:9–20.

2-10 La activación de receptores tipo *Toll* y proteínas NOD desencadena la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y la expresión de moléculas coestimuladoras

Bowie, A., and O'Neill, L.A.: **The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products.** *J. Leukoc. Biol.* 2000, **67**:508–514.

Brightbill, H.D., Libraty, D.H., Krutzik, S.R., Yang, R.B., Belisle, J.T., Bleharski, J.R., Maitland, M., Norgard, M.V., Plevy, S.E., Smale, S.T., et al.: **Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors.** *Science* 1999, **285**:732–736.

Dalpke, A., and Heeg, K.: **Signal integration following Toll-like receptor triggering.** *Crit. Rev. Immunol.* 2002, **22**:217–250.

Heine, H., and Lien, E.: **Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, **130**:180–192.

2-11 El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que se activa por la presencia de patógenos

Tomlinson, S.: **Complement defense mechanisms.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:83–89.

2-12 El complemento interactúa con patógenos a fin de marcarlos para la destrucción por fagocitos

Frank, M.M.: **Complement deficiencies.** *Pediatr. Clin. North Am.* 2000, **47**:1339–1354.

Frank, M.M., and Fries, L.F.: **The role of complement in inflammation and phagocytosis.** *Immunol. Today* 1991, **12**:322–326.

2-13 La vía clásica se inicia mediante activación del complejo C1

Arlaud, G.J., Gaboriaud, C., Thielens, N.M., Budayova-Spano, M., Rossi, V., and Fontecilla-Camps, J.C.: **Structural biology of the C1 complex of complement unveils the mechanisms of its activation and proteolytic activity.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:383–394.

Cooper, N.R.: **The classical complement pathway. Activation and regulation of the first complement component.** *Adv. Immunol.* 1985, **37**:151–216.

2-14 La vía de la lectina es homóloga a la vía clásica

Dodds, A.W.: **Which came first, the lectin/classical pathway or the alternative pathway of complement?** *Immunobiology* 2002, **205**:340–354.

Gal, P., and Ambrus, G.: **Structure and function of complement activating enzyme complexes: C1 and MBL-MASPs.** *Curr. Protein Pept. Sci.* 2001, **2**:43–59.

Jack, D.L., Klein, N.J., and Turner, M.W.: **Mannose-binding lectin: targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:86–99.

Lu, J., Teh, C., Kishore, U., and Reid, K.B.: **Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system.** *Biochim. Biophys. Acta* 2002, **1572**:387–400.

Rabinovich, G.A., Rubinstein, N., and Toscano, M.A.: **Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes.** *Biochim. Biophys. Acta* 2002, **1572**:274–284.

Schwaeble, W., Dahl, M.R., Thiel, S., Stover, C., and Jensenius, J.C.: **The mannan-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) and MAp19: four components of the lectin pathway activation complex encoded by two genes.** *Immunobiology* 2002, **205**:455–466.

2-15 La activación de complemento está confinada en su mayor parte a la superficie sobre la cual se inicia

Cicardi, M., Bergamaschini, L., Cugno, M., Beretta, A., Zingale, L.C., Colombo, M., and Agostoni, A.: **Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency.** *Immunobiology* 1998, **199**:366–376.

2-16 La hidrólisis de C3 inicia la vía alternativa del complemento

Fijen, C.A., van den Bogaard, R., Schipper, M., Mannens, M., Schlesinger, M., Nordin, F.G., Dankert, J., Daha, M.R., Sjoholm, A.G., Truedsson, L., and Kuijper, E.J.: **Properdin deficiency: molecular basis and disease association.** *Mol. Immunol.* 1999, **36**:863–867.

Xu, Y., Narayana, S.V., and Volanakis, J.E.: **Structural biology of the alternative pathway convertase.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:123–135.

2-17 Las proteínas de membrana y plasmáticas que regulan la formación y estabilidad de convertasas C3 determinan la extensión de la activación del complemento en diferentes circunstancias

Fishelson, Z., Donin, N., Zell, S., Schultz, S., and Kirschfink, M.: **Obstacles to cancer immunotherapy: expression of membrane complement regulatory proteins (mCRPs) in tumors.** *Mol. Immunol.* 2003, **40**:109–123.

Golay, J., Zaffaroni, L., Vaccari, T., Lazzari, M., Borleri, G.M., Bernasconi, S., Tedesco, F., Rambaldi, A., Introna, M.: **Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis.** *Blood* 2000, **95**:3900–3908.

Spiller, O.B., Criado-Garcia, O., Rodriguez De Cordoba, S., and Morgan, B.P.: **Cytokine-mediated up-regulation of CD55 and CD59 protects human hepatoma cells from complement attack.** *Clin. Exp Immunol.* 2000, **121**:234–241.

Varsano, S., Frolkis, I., Rashkovsky, L., Ophir, D., and Fishelson, Z.: **Protection of human nasal respiratory epithelium from complement-mediated lysis by cellmembrane regulators of complement activation.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996, **15**:731–737.

2-18 La convertasa C3 unida a superficie deposita grandes números de fragmentos de C3b sobre las superficies de patógenos, y genera actividad de convertasa C5

Rawal, N., and Pangburn, M.K.: **Structure/function of C5 convertases of complement.** *Int. Immunopharmacol.* 2001, **1**:415–422.

2-19 La fagocitosis de patógenos marcados con complemento está mediada por receptores de proteínas del complemento

Ehlers, M.R.: **CR3: a general purpose adhesion-recognition receptor essential for innate immunity.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:289–294.

Fijen, C.A., Bredius, R.G., Kuijper, E.J., Out, T.A., De Haas, M., De Wit, A.P., Daha, M.R., and De Winkel, J.G.: **The role of Fcg receptor polymorphisms and C3 in the immune defence against Neisseria meningitidis in complement-deficient individuals.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **120**:338–345.

Linehan, S.A., Martinez-Pomares, L., and Gordon, S.: **Macrophage lectins in host defence.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:279–288.

Ravetch, J.V.: **A full complement of receptors in immune complex diseases.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:1759–1761.

Ross, G.D.: **Regulation of the adhesion versus cytotoxic functions of the Mac-1/CR3aMb2-integrin glycoprotein.** *Crit. Rev. Immunol.* 2000, **20**:197–222.

2-20 Fragmentos pequeños de algunas proteínas del complemento pueden iniciar una respuesta inflamatoria local

Kildsgaard, J., Hollmann, T.J., Matthews, K.W., Bian, K., Murad, F., and Wetsel, R.A.: **Cutting edge: targeted disruption of the C3a receptor gene demonstrates a novel protective anti-inflammatory role for C3a in endotoxin-shock.** *J. Immunol.* 2000, **165**:5406–5409.

Kohl, J.: **Anaphylatoxins and infectious and noninfectious inflammatory diseases.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:175–187.

Monsinjon, T., Gasque, P., Ischenko, A., and Fontaine, M.: **C3A binds to the seven transmembrane anaphylatoxin receptor expressed by epithelial cells and triggers the production of IL-8.** *FEBS Lett.* 2001, **487**:339–346.

Schraufstatter, I.U., Trieu, K., Sikora, L., Sriramarao, P., and DiScipio, R.: **Complement c3a and c5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2102–2110.

2-21 Las proteínas terminales del complemento se polimerizan para formar poros en membranas que pueden destruir a ciertos patógenos

Bhakdi, S., and Tranum-Jensen, J.: **Complement lysis: a hole is a hole.** *Immunol. Today* 1991, **12**:318–320.

Parker, C.L., and Sodetz, J.M.: **Role of the human C8 subunits in complementmediated bacterial killing: evidence that C8 γ is not essential.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:453–458.

Scibek, J.J., Plumb, M.E., and Sodetz, J.M.: **Binding of human complement C8 to C9: role of the N-terminal modules in the C8 α subunit.** *Biochemistry* 2002, **41**:14546–14551.

Wang, Y., Bjes, E.S., and Esser, A.F.: **Molecular aspects of complement-mediated bacterial killing. Periplasmic conversion of C9 from a protoxin to a toxin.** *J. Biol. Chem.* 2000, **275**:4687–4692.

2-22 Las proteínas de control del complemento regulan las tres vías de la activación del complemento y protegen al hospedador contra sus efectos destructivos

Blom, A.M., Rytkonen, A., Vasquez, P., Lindahl, G., Dahlback, B., and Jonsson, A.B.: **A novel interaction between type IV pili of Neisseria gonorrhoeae and the human complement regulator C4B-binding protein.** *J. Immunol.* 2001, **166**:6764–6770.

Jiang, H., Wagner, E., Zhang, H., and Frank, M.M.: **Complement 1 inhibitor is a regulator of the alternative complement pathway.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:1609–1616.

Kirschfink, M.: **Controlling the complement system in inflammation.** *Immunopharmacology* 1997, **38**:51–62.

Kirschfink, M.: **C1-inhibitor and transplantation.** *Immunobiology* 2002, **205**:534–541.

Liszewski, M.K., Farries, T.C., Lublin, D.M., Rooney, I.A., and Atkinson, J.P.: **Control of the complement system.** *Adv. Immunol.* 1996, **61**:201–283.

Miwa, T., Zhou, L., Hilliard, B., Molina, H., and Song, W.C.: **Crry, but not CD59 and DAF, is indispensable for murine erythrocyte protection in vivo from spontaneous complement attack.** *Blood* 2002, **99**:3707–3716.

Pangburn, M.K.: **Host recognition and target differentiation by factor H, a regulator of the alternative pathway of complement.** *Immunopharmacology* 2000, **49**:149–157.

Singhrao, S.K., Neal, J.W., Rushmere, N.K., Morgan, B.P., and Gasque, P.: **Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis.** *Am. J. Pathol.* 2000, **157**:905–918.

Smith, G.P., and Smith, R.A.: **Membrane-targeted complement inhibitors.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:249–255.

Suankratay, C., Mold, C., Zhang, Y., Lint, T.F., and Gewurz, H.: **Mechanism of complement-dependent haemolysis via the lectin pathway: role of the complement regulatory proteins.** *Clin. Exp. Immunol.* 1999, **117**:442–448.

Suankratay, C., Mold, C., Zhang, Y., Potempa, L.A., Lint, T.F., and Gewurz, H.: **Complement regulation in innate immunity and the acute-phase response: inhibition of mannan-binding lectin-initiated complement cytolysis by C-reactive protein (CRP).** *Clin. Exp. Immunol.* 1998, **113**:353–359.

Zipfel, P.F., Jokiranta, T.S., Hellwage, J., Koistinen, V., and Meri, S.: **The factor H protein family.** *Immunopharmacology* 1999, **42**:53–60.

2-23 Los macrófagos activados secretan una gama de citocinas que tienen diversos efectos locales y a distancia

Larsson, B.M., Larsson, K., Malmberg, P., and Palmberg, L.: **Gram positive bacteria induce IL-6 and IL-8 production in human alveolar macrophages and epithelial cells.** *Inflammation* 1999, **23**:217–230.

Ozato, K., Tsujimura, H., and Tamura, T.: **Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system.** *Biotechniques* 2002, Suppl:66–69,70,72 C3a, C5a.

Svanborg, C., Godaly, G., and Hedlund, M.: **Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence.** *Curr. Opin. Microbiol.* 1999, **2**:99–105.

2-24 Las quimiocinas liberadas por fagocitos y células dendríticas reclutan células hacia sitios de infección

Kunkel, E.J., and Butcher, E.C.: **Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes.** *Immunity* 2002, **16**:1–4.

Luster, A.D.: **The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:129–135.

Matsukawa, A., Hogaboam, C.M., Lukacs, N.W., and Kunkel, S.L.: **Chemokines and innate immunity.** *Rev. Immunogenet.* 2000, **2**:339–358.

Ono, S.J., Nakamura, T., Miyazaki, D., Ohbayashi, M., Dawson, M., and Toda, M.: **Chemokines: roles in leukocyte development, trafficking, and effector function.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, **111**:1185–1199.

Scapini, P., Lapinet-Vera, J.A., Gasperini, S., Calzetti, F., Bazzoni, F., and Cassatella, M.A.: **The neutrophil as a cellular source of chemokines.** *Immunol. Rev.* 2000, **177**:195–203.

Yoshie, O.: **Role of chemokines in trafficking of lymphocytes and dendritic cells.** *Int. J. Hematol.* 2000, **72**:399–407.

2-25 Las moléculas de adhesión celular controlan interacciones entre leucocitos y células endoteliales durante una respuesta inflamatoria

Alon, R., and Feigelson, S.: **From rolling to arrest on blood vessels: leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts.** *Semin. Immunol.* 2002, **14**:93–104.

Bunting, M., Harris, E.S., McIntyre, T.M., Prescott, S.M., and Zimmerman, G.A.: **Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving b 2 integrins and selectin ligands.** *Curr. Opin. Hematol.* 2002, **9**:30–35.

D'Ambrosio, D., Albanesi, C., Lang, R., Girolomoni, G., Sinigaglia, F., and Laudanna, C.: **Quantitative differences in chemokine receptor engagement generate diversity in integrin-dependent lymphocyte adhesion.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2303–2312.

Johnston, B., and Butcher, E.C.: **Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration.** *Semin. Immunol.* 2002, **14**:83–92.

Ley, K.: **Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:8–18.

Shahabuddin, S., Ponath, P., and Schleimer, R.P.: **Migration of eosinophils across endothelial cell monolayers: interactions among IL-5, endothelial-activating cytokines, and C-C chemokines.** *J. Immunol.* 2000, **164**:3847–3854.

Vestweber, D.: **Lymphocyte trafficking through blood and lymphatic vessels: more than just selectins, chemokines and integrins.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:1361–1364.

2-26 Los neutrófilos constituyen la primera ola de células que cruzan la pared del vaso sanguíneo para entrar a sitios inflamatorios

Bochenska-Marciniak, M., Kupczyk, M., Gorski, P., and Kuna, P.: **The effect of recombinant interleukin-8 on eosinophils' and neutrophils' migration in vivo and in vitro.** *Allergy* 2003, **58**:795–801.

Godaly, G., Bergsten, G., Hang, L., Fischer, H., Frendeus, B., Lundstedt, A.C., Samuelsson, M., Samuelsson, P., and Svanborg, C.: **Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection.** *J. Leukoc. Biol.* 2001, **69**:899–906.

Gompertz, S., and Stockley, R.A.: **Inflammation—role of the neutrophil and the eosinophil.** *Semin. Respir. Infect.* 2000, **15**:14–23.

Lee, S.C., Brummet, M.E., Shahabuddin, S., Woodworth, T.G., Georas, S.N., Leiferman, K.M., Gilman, S.C., Stellato, C., Gladue, R.P., Schleimer, R.P., and Beck, L.A.: **Cutaneous injection of human subjects with macrophage inflammatory protein-1 a induces significant recruitment of neutrophils and monocytes.** *J. Immunol.* 2000, **164**:3392–3401.

Worthylake, R.A., and Burridge, K.: **Leukocyte transendothelial migration: orchestrating the underlying molecular machinery.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, **13**:569–577.

2-27 TNF-α es una citocina importante que evita la diseminación local de infección pero su liberación sistémica induce choque

Cairns, C.B., Panacek, E.A., Harken, A.H., and Banerjee, A.: **Bench to bedside: tumor necrosis factor-a: from inflammation to resuscitation.** *Acad. Emerg. Med.* 2000, **7**:930–941.

Dellinger, R.P.: **Inflammation and coagulation: implications for the septic patient.** *Clin. Infect. Dis.* 2003, **36**:1259–1265.

Pfeffer, K.: **Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors.** C*ytokine Growth Factor Rev.* 2003, **14**:185–191.

Sriskandan, S., and Cohen, J.: **Gram-positive sepsis. Mechanisms and differences from gram-negative sepsis.** *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1999, **13**:397–412.

2-28 Las citocinas liberadas por fagocitos activan la respuesta de fase aguda

Bopst, M., Haas, C., Car, B., and Eugster, H.P.: **The combined inactivation of tumor necrosis factor and interleukin-6 prevents induction of the major acute phase proteins by endotoxin.** *Eur. J. Immunol.* 1998, **28**:4130–4137.

Ceciliani, F., Giordano, A., and Spagnolo, V.: **The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins.** *Protein Pept. Lett.* 2002, **9**:211–223.

He, R., Sang, H., and Ye, R.D.: **Serum amyloid A induces IL-8 secretion through a G protein-coupled receptor, FPRL1/LXA4R.** *Blood* 2003, **101**:1572–1581.

Horn, F., Henze, C., and Heidrich, K.: **Interleukin-6 signal transduction and lymphocyte function.** *Immunobiology* 2000, **202**:151–167.

Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., and Du Clos, T.W.: **C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc g R.** *J. Immunol.* 2002, **169**:7019–7025.

Sheth, K., and Bankey, P.: **The liver as an immune organ.** *Curr. Opin. Crit. Care* 2001, **7**:99–104.

Volanakis, J.E.: **Human C-reactive protein: expression, structure, and function.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:189–197.

2-29 Los interferones inducidos por infección vírica hacen varias contribuciones a la defensa del hospedador

Kawai, T., and Akira, S.: **Innate immune recognition of viral infection.** Nat. *Immunol.* 2006, **7**:131–137.

Meylan, E., and Tschopp, J.: **Toll-like receptors and RNA helicases: two parallel ways to trigger antiviral responses.** *Mol. Cell* 2006, **22**:561–569.

Pietras, E.M., Saha, S.K., and Cheng, G.: **The interferon response to bacterial and viral infections.** *J. Endotoxin Res.* 2006, **12**:246–250.

2-30 Los linfocitos citolíticos se activan por interferones y citocinas derivadas de macrófagos para que funcionen como una defensa temprana contra ciertas infecciones intracelulares

Biron, C.A., Nguyen, K.B., Pien, G.C., Cousens, L.P., and Salazar-Mather, T.P.: **Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:189–220.

Carnaud, C., Lee, D., Donnars, O., Park, S.H., Beavis, A., Koezuka, Y., and Bendelac, A.: C**utting edge. Cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells.** *J. Immunol.* 1999, **163**:4647–4650.

Dascher, C.C., and Brenner, M.B.: **CD1 antigen presentation and infectious disease.** *Contrib. Microbiol.* 2003, **10**:164–182.

Godshall, C.J., Scott, M.J., Burch, P.T., Peyton, J.C., and Cheadle, W.G.: **Natural killer cells participate in bacterial clearance during septic peritonitis through interactions with macrophages.** *Shock* 2003, **19**:144–149.

Orange, J.S., Fassett, M.S., Koopman, L.A., Boyson, J.E., and Strominger, J.L.: **Viral evasion of natural killer cells.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1006–1012.

Salazar-Mather, T.P., Hamilton, T.A., and Biron, C.A.: **A chemokine-to-cytokine-to-chemokine cascade critical in antiviral defense.** *J. Clin. Invest.* 2000, **105**:985–993.

Seki, S., Habu, Y., Kawamura, T., Takeda, K., Dobashi, H., Ohkawa, T., and Hiraide, H.: **The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag+ T cells in T helper 1 immune responses.** *Immunol. Rev.* 2000, **174**:35–46.

2-31 Los linfocitos citolíticos poseen receptores para moléculas propias que evitan su activación por células no infectadas

Borrego, F., Kabat, J., Kim, D.K., Lieto, L., Maasho, K., Pena, J., Solana, R., and Coligan, J.E.: **Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:637–660.

Boyington, J.C., and Sun, P.D.: **A structural perspective on MHC class I recognition by killer cell immunoglobulin-like receptors.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1007–1021.

Brown, M.G., Dokun, A.O., Heusel, J.W., Smith, H.R., Beckman, D.L., Blattenberger, E.A., Dubbelde, C.E., Stone, L.R., Scalzo, A.A., and Yokoyama, W.M.: **Vital involvement of a natural killer cell activation receptor in resistance to viral infection.** *Science* 2001, **292**:934–937.

Robbins, S.H., and Brossay, L.: **NK cell receptors: emerging roles in host defense against infectious agents.** *Microbes Infect.* 2002, **4**:1523–1530.

Trowsdale, J.: **Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes.** *Immunity* 2001, **15**:363–374.

Vilches, C., and Parham, P.: **KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:217–251.

2-32 Los linfocitos citolíticos portan receptores que activan su función destructora en respuesta a ligandos expresados sobre células infectadas o células tumorales

Gasser, S., Orsulic, S., Brown, E.J., and Raulet, D.H.: **The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor.** *Nature* 2005, **436**:1186–1190.

Moretta, L., Bottino, C., Pende, D., Castriconi, R., Mingari, M.C., Moretta, A.: **Surface NK receptors and their ligands on tumor cells.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:151–158.

Parham, P.: **MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:201–214.

Stewart, C.A., Vivier, E., and Colonna, M.: **Strategies of natural killer cell recognition and signaling.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **298**:1–21.

2-33 El receptor NKG2D activa una vía de señalización diferente de la de los otros receptores NK activadores

Gonzalez, S., Groh, V., and Spies, T.: **Immunobiology of human NKG2D and its ligands.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **298**:121–138.

Upshaw, J.L., and Leibson, P.J.: **NKG2D-mediated activation of cytotoxic lymphocytes: unique signaling pathways and distinct functional outcomes.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:167–175.

Vivier, E., Nunes, J.A., and Vely, F.: **Natural killer cell signaling pathways.** *Science* 2004, **306**:1517–1519.

2-34 Varias subpoblaciones de linfocitos se comportan como linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato

Bos, N.A., Cebra, J.J., and Kroese, F.G.: **B-1 cells and the intestinal microflora.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **252**:211–220.

Chan, W.L., Pejnovic, N., Liew, T.V., Lee, C.A., Groves, R., and Hamilton, H.: **NKT cell subsets in infection and inflammation.** *Immunol. Lett.* 2003, **85**:159–163.

Chatenoud, L.: **Do NKT cells control autoimmunity?** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:747–748.

Galli, G., Nuti, S., Tavarini, S., Galli-Stampino, L., De Lalla, C., Casorati, G., Dellabona, P., and Abrignani, S.: **CD1d-restricted help to B cells by human invariant natural killer T lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:1051–1057.

Kronenberg, M., and Gapin, L.: **The unconventional lifestyle of NKT cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:557–568.

Reid, R.R., Woodcock, S., Prodeus, A.P., Austen, J., Kobzik, L., Hechtman, H., Moore, F.D., Jr, and Carroll, M.C.: **The role of complement receptors CD21/CD35 in positive selection of B-1 cells.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **252**:57–65.

Sharif, S., Arreaza, G.A., Zucker, P., Mi, Q.S., and Delovitch, T.L.: **Regulation of autoimmune disease by natural killer T cells.** *J. Mol. Med.* 2002, **80**:290–300.

Stober, D., Jomantaite, I., Schirmbeck, R., and Reimann, J.: **NKT cells provide help for dendritic cell-dependent priming of MHC class I-restricted CD8+ T cells in vivo.** *J. Immunol.* 2003, **170**:2540–2548.

Zinkernagel, R.M.: **A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria.** *Science* 2000, **288**:2222–2226.

PARTE II

El reconocimiento de antígenos

Capítulo 3 **Reconocimiento de antígenos por receptores de células B y células T**
Estructura de una molécula de anticuerpo típica
Interacción de la molécula de anticuerpo con antígenos específicos
Reconocimiento de antígenos por células T

Capítulo 4 **Generación de receptores de antígenos de los linfocitos**
Reordenamiento primario de genes codificadores de inmunoglobulinas
Reordenamiento de los genes de receptores de las células T
Variación estructural de las regiones constantes de las inmunoglobulinas
Diversificación secundaria del repertorio de anticuerpos

Capítulo 5 **Presentación del antígeno a los linfocitos T**
Generación de ligandos de receptor de célula T
El complejo principal de histocompatibilidad y sus funciones

Reconocimiento de antígenos por receptores de células B y células T

3

Las respuestas inmunitarias innatas al inicio defienden al cuerpo contra la infección, pero éstas sólo funcionan para controlar agentes patógenos que tienen ciertos modelos moleculares o que inducen interferones y otras defensas secretadas no específicas (cap. 2). Para combatir con eficacia la amplia gama de agentes patógenos con la que un individuo se encuentra, los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo han evolucionado para reconocer una gran variedad de antígenos provenientes de bacterias, virus y otros organismos que causan enfermedad. Las moléculas de reconocimiento de antígeno de las células B son las **inmunoglobulinas (Ig)**. Estas proteínas se producen por las células B en una vasta gama de especificidades de antígeno; cada célula B produce inmunoglobulina de especificidad única (secciones 1-11 y 1-12). La inmunoglobulina unida a membrana sobre la superficie de células B sirve como el receptor de la célula para antígeno, y se conoce como **receptor de células B (BCR)**. La inmunoglobulina de la misma especificidad de antígeno se secreta como **anticuerpo** por células B terminales diferenciadas, las células plasmáticas. La secreción de anticuerpos, que se unen a agentes patógenos o sus productos tóxicos en los espacios extracelulares del cuerpo, es la principal función efectora de las células B en la inmunidad adaptativa.

Los anticuerpos fueron las primeras moléculas involucradas en el reconocimiento inmunitario específico que se caracterizaron, y aún son las que se entienden mejor. La molécula de anticuerpo tiene dos funciones: una es unirse de manera específica a moléculas del agente patógeno que desencadenaron la respuesta inmunitaria; la otra es reclutar otras células y moléculas para destruir dicho agente una vez que el anticuerpo está unido a él. Por ejemplo, la unión por anticuerpo neutraliza virus y marca agentes patógenos para destrucción por fagocitos y complemento (sección 1-18). Las funciones de reconocimiento y efectoras están separadas de forma estructural en la molécula de anticuerpo, una parte del cual se une de modo específico al antígeno mientras que la otra emprende los diversos mecanismos de eliminación. La región de unión a antígeno varía mucho entre moléculas de anticuerpo y, así, se conoce como la **región variable** o **región V**. La variabilidad de las moléculas de anticuerpo permite que cada anticuerpo se una a un antígeno específico diferente, y el repertorio total de anticuerpos sintetizados por un individuo es suficientemente grande para asegurar que pueda reconocerse casi cualquier estructura. La región de la molécula de anticuerpo que emprende las funciones efectoras del sistema inmunitario no varía de la misma manera por lo que se conoce como **región constante** o **región C**. Tiene cinco formas principales, cada una de las cuales se especializa para activar diferentes mecanismos efectores. El receptor de células B unido a membrana carece de estas funciones efectoras, porque la región C permanece insertada en la membrana de la célula B. Su función es reconocer antígenos y unirse a ellos por medio de las regiones V expuestas sobre la superficie de la célula, lo que transmite una señal que causa activación de célula B y lleva a expansión clonal y producción de anticuerpos específicos.

Las moléculas de reconocimiento de antígenos de células T están hechas únicamente como proteínas de unión a membrana y sólo funcionan para emitir señales hacia células T para activación. Estos **receptores de células T (TCR)** se

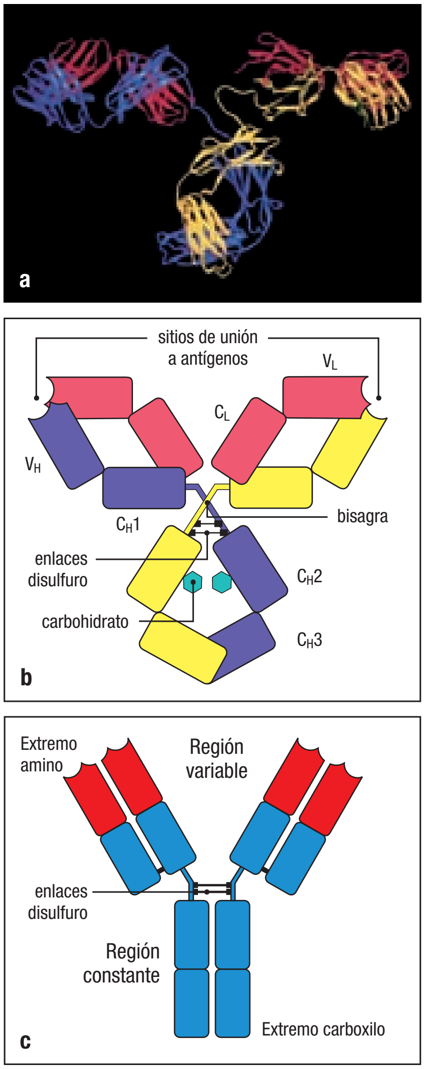


Fig. 3-1. Estructura de una molécula de anticuerpo. El panel **a** ilustra un diagrama de listones basado en la estructura de un anticuerpo IgG en la cristalografía de rayos X; muestra la trayectoria de los esqueletos de las cadenas polipeptídicas. Tres regiones globulares forman una estructura en forma de Y. Los dos sitios de unión a antígenos están en los extremos de los brazos, que se encuentran fijos al tronco de la Y por una región bisagra flexible. En el panel **b** se muestra una representación esquemática de la estructura del panel **a**; ilustra la composición de cuatro cadenas y los dominios separados que forman cada una. En el panel **c** se muestra una representación esquemática simplificada de una molécula de anticuerpo que se utiliza en todo este libro. Extremo C, extremo carboxilo; Extremo N, extremo amino. Panel **a**, cortesía de A. McPherson y L. Harris.

relacionan con inmunoglobulinas en su estructura de proteína (tienen regiones V y C) y en el mecanismo genético que produce su gran variabilidad (cap. 4). Sin embargo, los receptores de células T difieren de los de células B de modo importante: no reconocen ni se unen a antígenos de manera directa, sino que reconocen fragmentos peptídicos cortos de antígenos proteínicos, que están unidos a proteínas conocidas como **moléculas del MHC** sobre la superficie de células.

Las moléculas del MHC son glucoproteínas codificadas en la agrupación grande de genes conocida como el **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)**. Su característica estructural más notoria es una hendidura que corre a través de su superficie exterior, en la cual pueden unirse diversos péptidos. Las moléculas del MHC son muy polimórficas: es decir, cada tipo de molécula del MHC ocurre en muchas versiones diferentes dentro de la población. Por ende, la mayoría de las personas es heterocigota para las moléculas del MHC: expresan dos formas diferentes de cada tipo de esta molécula, lo que aumenta el rango de péptidos derivados de agente patógeno a los que pueden unirse. Los receptores de células T reconocen características en los antígenos peptídicos y en la molécula del MHC al cual se encuentran unidos. Esto introduce una dimensión adicional al reconocimiento de antígenos por células T, conocida como **restricción por MHC**, porque cualquier receptor de células T dado es específico para antígenos peptídicos extraños y para una combinación singular de un péptido y una molécula del MHC particular. El polimorfismo de MHC y sus consecuencias para el reconocimiento de antígenos por células T y el desarrollo de éstas se revisan en los capítulos 5 y 7, respectivamente.

El presente capítulo se enfoca en la estructura y propiedades de unión a antígenos de inmunoglobulinas y receptores de células T. Ambos receptores también se relacionan con complejos de emisión de señales intracelulares, que transmiten la señal de unión a antígenos hacia adelante a las células (cap. 6). Aun cuando las células B y T reconocen moléculas extrañas de distintos modos, las moléculas receptoras que realizan esta tarea tienen estructura muy similar. Se revisa la forma en que esta estructura básica puede acomodar gran variabilidad de especificidad de antígenos, y cómo permite que las inmunoglobulinas y los receptores de células T desempeñen sus funciones como las moléculas de reconocimiento de antígenos de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Estructura de una molécula de anticuerpo típica

Los anticuerpos son la forma secretada de los receptores de células B. Dado que son solubles y se secretan en grandes cantidades, se obtienen y estudian con facilidad. Por tal razón, la mayor parte de lo que se conoce acerca del receptor de células B proviene del estudio de anticuerpos.

Las moléculas de anticuerpo tienen grandes rasgos en forma de Y, y constan de tres porciones de igual tamaño, conectadas por una cuerda flexible. En la figura 3-1 se muestran tres representaciones esquemáticas de la estructura de anticuerpo, que se han determinado mediante cristalografía con rayos X. El objetivo de esta parte del capítulo es explicar de qué modo se forma dicha estructura y cómo permite que las moléculas de anticuerpo desempeñen su doble función (unirse a una amplia variedad de antígenos y unirse a un número limitado de moléculas y células efectoras). Como se revisa, cada una de estas tareas se realiza por partes separadas de la molécula. Los dos extremos de la Y terminan en regiones que varían entre diferentes moléculas de anticuerpo, las regiones V. Éstas participan en la unión a antígenos, mientras que el tallo de la Y, o la región C, es mucho menos variable, y es la parte que interactúa con células y moléculas efectoras.

Todos los anticuerpos están construidos de la misma manera a partir de cadenas de polipéptidos pesadas y ligeras pareadas, y para todas esas proteínas se utiliza el término genérico inmunoglobulina. En esta categoría general pueden distinguirse cinco **clases** de inmunoglobulinas, **IgM**, **IgD**, **IgG**, **IgA** e **IgE**, por su región C. Diferencias más sutiles confinadas a la región V explican la especificidad de la unión a antígenos. Se utiliza la molécula de anticuerpo IgG como un ejemplo para describir las características estructurales generales de las inmunoglobulinas.

3-1 Los anticuerpos IgG constan de cuatro cadenas de polipéptidos

Los anticuerpos IgG son moléculas grandes con un peso molecular de alrededor de 150 kDa, y están compuestos de dos clases de cadenas de polipéptidos. Una, de casi 50 kDa, se denomina **cadena pesada** o **H**, y la otra, de 25 kDa se llama cadena ligera o L (fig. 3-2). Cada molécula de IgG consta de dos cadenas pesadas y dos ligeras. Las dos primeras se unen entre sí por enlaces disulfuro, y cada cadena pesada se enlaza a una ligera por medio de un enlace disulfuro. En cualquier molécula de inmunoglobulina, son idénticas las dos cadenas pesadas y las dos cadenas ligeras, lo que da a una molécula de anticuerpo dos sitios de unión a antígenos idénticos (fig. 3-1) y, así, la capacidad para unirse al mismo tiempo a dos estructuras idénticas.

En los anticuerpos se encuentran dos tipos de cadena ligera, llamados **lambda (λ)** y **kappa (κ)**. Las inmunoglobulinas tienen cadenas κ o λ, nunca una de cada una. No se ha encontrado diferencia funcional entre anticuerpos que tienen cadenas ligeras λ o κ, y uno u otro tipo de cadena ligera puede encontrarse en anticuerpos de cualquiera de las cinco clases principales. La proporción de los dos tipos de cadenas ligeras varía de una especie a otra. En ratones, la proporción promedio entre κ y λ es de 20:1, mientras que en seres humanos es de 2:1, y en ganado vacuno es de 1:20. Se desconoce a qué se debe esta variación. Las deformaciones de esta proporción a veces pueden utilizarse para detectar la proliferación anormal de una clona de células B. Todas estas expresarían la cadena ligera idéntica y, así, un exceso de cadenas ligeras λ en una persona podría indicar la presencia de un tumor de células B que está produciendo cadenas λ.

La clase, y por tanto la función efectora de un anticuerpo, se define por la estructura de su cadena pesada. Hay cinco clases principales de cadena pesada o **isotipos**, algunas de las cuales tienen varios subtipos, y éstos determinan la actividad funcional de una molécula de anticuerpo. Las cinco clases principales de inmunoglobulina son **inmunoglobulina M (IgM)**, **inmunoglobulina D (IgD)**, **inmunoglobulina G (IgG)**, **inmunoglobulina A (IgA)** e **inmunoglobulina E (IgE)**. Sus cadenas pesadas se denotan por la letra griega minúscula correspondiente (**μ**, **δ**, **γ**, **α** y **ε**, respectivamente). IgG es con mucho la inmunoglobulina más abundante y tiene varias subclases (IgG1, 2, 3 y 4 en seres humanos). Sus propiedades funcionales distintivas son conferidas por la parte carboxilo terminal de la cadena pesada, donde no se relaciona con la cadena ligera. En el capítulo 4 se describen la estructura y funciones de los diferentes isotipos de cadena pesada. Las características estructurales generales de todos los isotipos son similares, y se considera a la IgG el isotipo más abundante en el plasma, una molécula de anticuerpo típica.

La estructura de receptor de células B es idéntica a la de su anticuerpo correspondiente salvo por una pequeña porción del grupo carboxilo terminal de la región C de la cadena pesada. En el receptor de células B el carboxilo terminal es una secuencia hidrófoba que fija la molécula en la membrana, y en el anticuerpo es una secuencia hidrófoba que permite secreción.

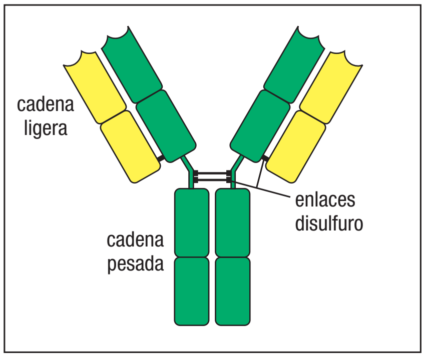


Fig. 3-2. Las moléculas de inmunoglobulina están formadas por dos tipos de cadenas proteínicas: cadenas pesadas y cadenas ligeras. Cada molécula de inmunoglobulina consta de dos cadenas pesadas (verde) y dos cadenas ligeras (amarillo) unidas por enlaces disulfuro, de manera que cada cadena pesada está enlazada a una cadena ligera y las dos cadenas pesadas están enlazadas entre sí.

3-2 Las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina se componen de regiones constante y variable

Se han determinado las secuencias de aminoácidos de muchas cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina, y revelan dos características importantes de las moléculas de anticuerpo. En primer lugar, cada cadena consta de una serie de secuencias similares, aunque no idénticas, cada una de alrededor de 110 aminoácidos de largo. Cada una de estas repeticiones corresponde a una región distinta, plegada de modo compacto, de estructura proteínica conocida como un dominio de proteína. La cadena ligera está formada de dos de esos **dominios de inmunoglobulina**, mientras que la cadena pesada del anticuerpo IgG contiene cuatro (fig. 3-1a). Esto sugiere que las cadenas de inmunoglobulina han evolucionado mediante duplicación repetida de un gen ancestral que corresponde a un dominio único.

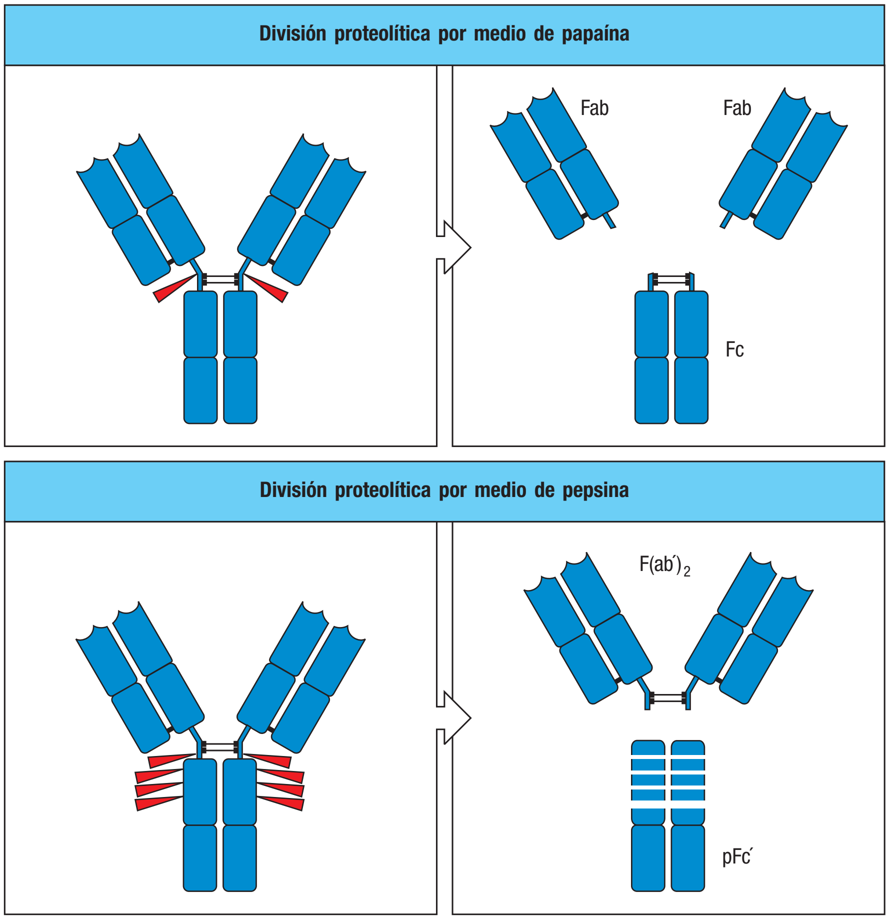
La segunda característica importante revelada por comparaciones de secuencias de aminoácidos es que las secuencias amino terminal de las cadenas pesadas y ligeras varían mucho entre diferentes anticuerpos. La variabilidad de la secuencia se limita a casi los primeros 110 aminoácidos, lo que corresponde al primer dominio, mientras que los dominios restantes son constantes entre cadenas de inmunoglobulina del mismo isotipo. Los dominios variables del grupo amino terminal (dominios V) de las cadenas pesadas y ligeras (V_H y V_L, respectivamente) juntos conforman la región V del anticuerpo y le confieren la capacidad para unirse a antígenos específicos, mientras que los dominios constantes (dominios C) de las cadenas pesadas y ligeras (C_H y C_L, respectivamente) constituyen la región C (fig. 3-1b y c). Los múltiples dominios C de cadenas pesadas se enumeran desde el extremo amino terminal hasta el grupo carboxilo terminal, por ejemplo, C_H1, C_H2, y así de manera sucesiva.

3-3 La molécula de anticuerpo se puede dividir con facilidad hacia fragmentos distintos desde el punto de vista funcional

Los dominios de proteínas antes descritos se asocian para formar dominios globulares de mayor tamaño. De esta manera, cuando está por completo plegada y montada, una molécula de anticuerpo comprende tres porciones globulares de igual tamaño unidas por un tramo flexible de cadena de polipéptido conocido como **región bisagra** (fig. 3-1b). Cada extremo de esta estructura en Y está formado por la asociación de una cadena ligera con la mitad amino terminal de una cadena pesada, mientras que el tronco de la Y se forma por el pareado de las mitades grupo carboxilo terminal de las dos cadenas pesadas. La asociación de las cadenas pesadas y ligeras es tal que los dominios V_H y V_L están pareados, al igual que los dominios C_H1 y C_L. Los dominios C_H3 forman pares entre sí, pero los dominios C_H2 no interactúan; las cadenas laterales de carbohidratos fijas a los dominios C_H2 yacen entre las dos cadenas pesadas. Los dos sitios de unión a antígenos están formados por los dominios V_H y V_L pareados en los extremos de los dos brazos de la Y (fig. 3-1b).

Las enzimas proteolíticas (proteasas) que causan escisión de secuencias de polipéptido se han utilizado para disecar la estructura de moléculas de anticuerpo y determinar las partes de la molécula de las que dependen sus diversas funciones. La digestión limitada con la proteasa papaína ocasiona escisión de moléculas de anticuerpo en tres fragmentos (fig. 3-3). Dos fragmentos son idénticos y contienen la actividad de unión a antígenos. Éstos se denominan **fragmentos Fab**, sigla que significa **f**ragmento de **u**nión a **a**ntígenos (***f****ragment* ***a****ntigen* ***b****inding*). Dichos fragmentos corresponden a los dos brazos idénticos de la molécula de anticuerpo, cada uno de los cuales consta de una cadena ligera completa pareada con los dominios V_H y C_H1 de una cadena pesada. El otro fragmento no contiene actividad de unión a antígenos, pero al inicio se observó que se cristaliza con facilidad, y por tal razón se le nombró **fragmento Fc**, que significa **F**ragmento **c**ristalizable. Este fragmento corresponde a los dominios C_H2 y C_H3 pareados, y es la parte de la molécula de anticuerpo que interactúa con moléculas y células efectoras. Las diferencias funcionales entre isotipos de cadena pesada yacen principalmente en el fragmento Fc.

Los fragmentos de proteína obtenidos después de proteólisis están determinados por el sitio en el cual la proteasa corta la molécula de anticuerpo en relación con los enlaces disulfuro que enlazan las dos cadenas pesadas. Éstos yacen en la región bisagra entre los dominios C_H1 y C_H2, y la papaína divide a la molécula de anticuerpo en el lado amino terminal de los enlaces disulfuro (fig. 3-3). Esto libera los dos brazos del anticuerpo como fragmentos Fab separados, mientras que en el fragmento Fc las mitades del grupo carboxilo terminal de las cadenas pesadas permanecen enlazadas.


División proteolítica por medio de papaína

División proteolítica por medio de pepsina

Fig. 3-3. La molécula de inmunoglobulina en forma de Y puede disecarse mediante digestión parcial con proteasas. Paneles superiores: la papaína divide a la molécula de inmunoglobulina en tres piezas, dos fragmentos Fab y un fragmento Fc. El primero contiene las regiones V y se une a antígenos. El fragmento Fc es cristalizable y contiene regiones C. Paneles inferiores: la pepsina divide la inmunoglobulina para generar un fragmento F(ab′)$_2$ y numerosas piezas pequeñas del fragmento Fc, la más grande de las cuales se denomina fragmento pFc′. F(ab′)$_2$ se escribe con un símbolo prima porque contiene algunos aminoácidos más que Fab, incluyendo las cisteínas que forman los enlaces disulfuro.

Otra proteasa, la pepsina, corta en la misma región general de la molécula de anticuerpo que la papaína, pero en el lado carboxilo terminal de los enlaces disulfuro (fig. 3-3). Esto produce un fragmento, el **fragmento F(ab′)$_2$**, en el cual los dos brazos de unión a antígenos de la molécula de anticuerpo permanecen enlazados. En este caso la parte restante de la cadena pesada se corta en varios fragmentos pequeños. El fragmento F(ab′)$_2$ tiene exactamente las mismas características de unión a antígenos que el anticuerpo original, pero es incapaz de interactuar con cualquier molécula efectora. De este modo, tiene valor potencial en las aplicaciones terapéuticas de anticuerpos, así como en la investigación acerca de la función de la porción Fc.

Las técnicas de ingeniería genética ahora también permiten la construcción de muchas moléculas relacionadas con anticuerpo diferentes. Un tipo importante es un Fab truncado que comprende el dominio V de una cadena pesada enlazado por medio de un tramo de péptido sintético a un dominio V de una cadena ligera. Esto se llama **Fv de cadena única**, que significa **F**ragmento **v**ariable. Las moléculas Fv pueden convertirse en agentes terapéuticos valiosos por su pequeñez, que les permite penetrar con facilidad en tejidos. Por ejemplo, moléculas Fv específicas para antígenos tumorales y acopladas a toxinas proteínicas tienen aplicaciones potenciales en el tratamiento de tumores (cap. 15).

3-4 La molécula de inmunoglobulina es flexible, en especial en la región bisagra

La región que enlaza las porciones Fc y Fab de la molécula de anticuerpo en realidad no es una bisagra rígida sino una cuerda flexible, lo que permite movimiento independiente de los dos brazos Fab. Dicha flexibilidad es revelada por estudios

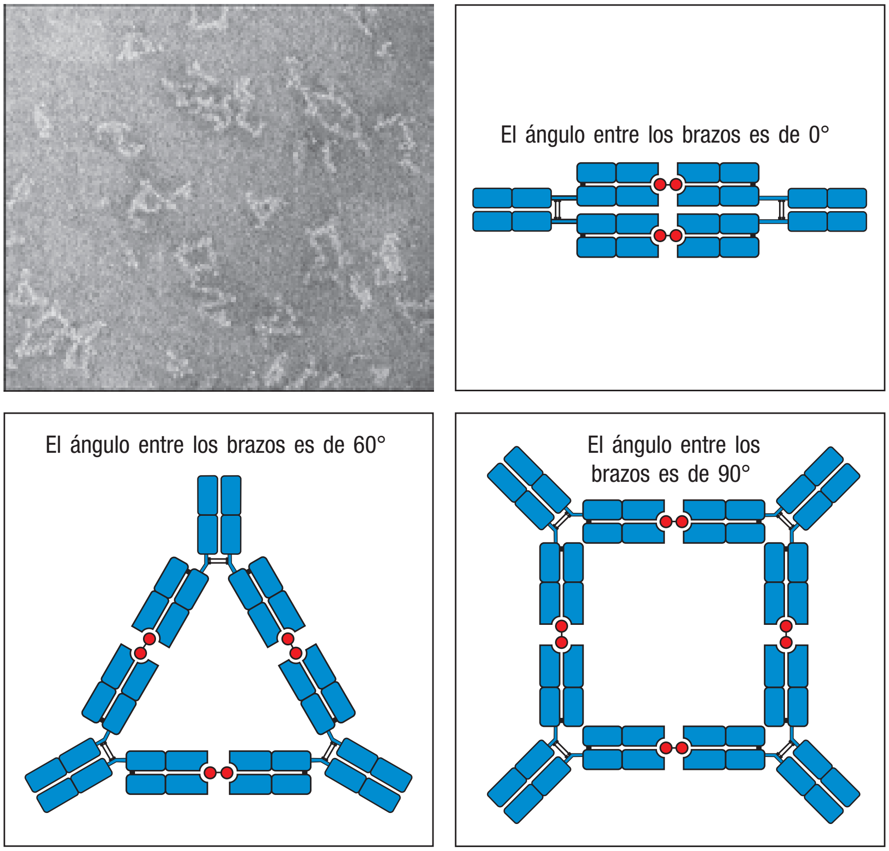

El ángulo entre los brazos es de 0°
El ángulo entre los brazos es de 60°
El ángulo entre los brazos es de 90°

Fig. 3-4. Los brazos del anticuerpo están unidos por una bisagra flexible. Se utilizan antígenos que constan de dos moléculas de hapteno (esferas de color rojo en los diagramas) que puede formar enlaces cruzados entre dos sitios de unión a antígenos, para crear complejos antígeno:anticuerpo, que pueden observarse en la micrografía electrónica. Se observan formas lineales, triangulares y cuadradas, con proyecciones o puntas cortas. La digestión limitada con pepsina elimina estas puntas (que no se muestra en la figura), que, en consecuencia, corresponden a la porción Fc del anticuerpo; las piezas $F(ab')_2$ permanecen enlazadas por medio de antígenos. La interpretación de los complejos se muestra en los diagramas. El ángulo entre los brazos de las moléculas de anticuerpo varía, desde 0° en los dímeros de anticuerpo, pasando por 60° en las formas triangulares, hasta 90° en las formas cuadradas, lo que muestra que las conexiones entre los brazos son flexibles. Fotografía (× 300 000) cortesía de N.M. Green.

de anticuerpos unidos a antígenos pequeños conocidos como **haptenos**, que son moléculas de diversos tipos que por lo común tienen el tamaño de una cadena lateral de tirosina. Si bien los haptenos son reconocidos de manera específica por anticuerpos, sólo pueden estimular la producción de anticuerpos antihapteno cuando se encuentran enlazados a una proteína (Apéndice I, sección A-1). Dos moléculas de hapteno idénticas unidas por una región flexible corta pueden enlazar dos o más anticuerpos antihapteno, lo que forma dímeros, trímeros, tetrámeros, y así en forma sucesiva; éstos pueden observarse mediante microscopia electrónica (fig. 3-4). Las formas adoptadas por estos complejos muestran que las moléculas de anticuerpo son flexibles en la región bisagra. También se encuentra cierta flexibilidad en la unión entre los dominios V y C, lo que permite flexión y rotación del dominio V respecto al C. Por ejemplo, en la molécula de anticuerpo que se muestra en la figura 3-1a, hay dos regiones bisagra claramente flexionadas de modo distinto, que tienen el ángulo diferente entre los dominios V y C en cada uno de los dos brazos Fab. Este rango de movimiento ha llevado a que la unión entre los fragmentos V y C se denomine "articulación esférica molecular". La flexibilidad tanto en la bisagra como en la unión V-C permite que los dos brazos de una molécula de anticuerpo se unan a sitios que tienen cierta separación, como los sitios repetitivos sobre polisacáridos de la pared celular bacteriana. La flexibilidad en la bisagra también permite que los anticuerpos interactúen con las proteínas de unión a anticuerpo que median los mecanismos efectores inmunitarios.

3-5 Los dominios de una molécula de inmunoglobulina tienen estructura similar

Las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina están compuestas de una serie de dominios proteínicos separados, los cuales tienen una estructura plegada similar (sección 3-2). Dentro de esta estructura tridimensional básica hay diferen-

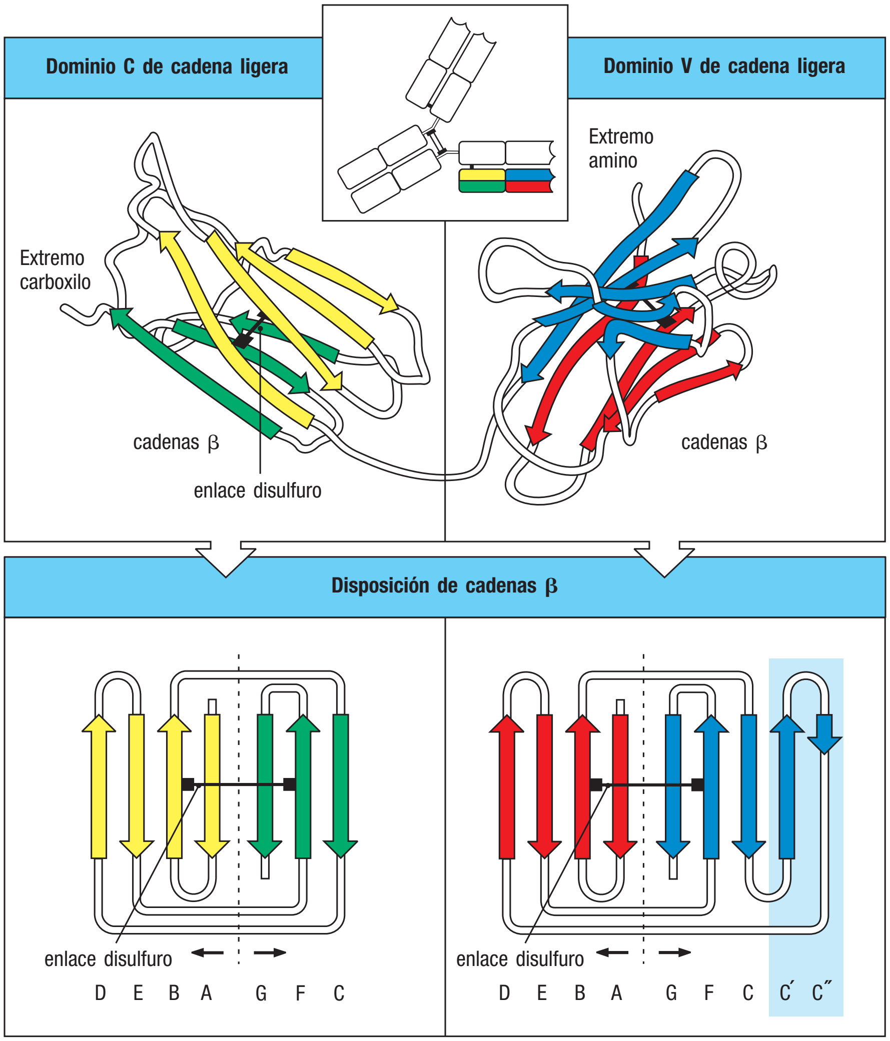


Fig. 3-5. Estructura de los dominios constantes y de los dominios variables de inmunoglobulina. Los paneles superiores muestran de modo esquemático el modelo plegado de los dominios constante (C) y variable (V) de una cadena ligera de inmunoglobulina. Cada dominio es una estructura en forma de barril en la cual segmentos de cadena polipeptídica (cadenas β) que corren en direcciones opuestas (antiparalelos) se empacan en conjunto para formar dos láminas β (que se muestran en amarillo y verde para el dominio C, y en rojo y azul para el dominio V), que se mantienen unidas mediante un enlace disulfuro. La manera en que la cadena polipeptídica se pliega para formar la estructura final puede observarse con mayor claridad cuando las láminas están abiertas (paneles inferiores). Se asigna una letra de modo secuencial a las cadenas β, de acuerdo al orden en que se presentan en las secuencias de aminoácidos de los dominios; el orden en cada lámina β es característico de los dominios de inmunoglobulina. Las cadenas β C′ y C″ que se encuentran en los dominios V, pero no en los dominios C, se indican por medio de un fondo sombreado de color azul. Las disposiciones características de cuatro filamentos más tres filamentos (dominio de tipo región C) o de cuatro filamentos más cinco filamentos (dominio de tipo región V) son las estructuras fundamentales típicas del dominio de la superfamilia de inmunoglobulina, que se encuentran en una amplia gama de otras proteínas, así como también en anticuerpos y en receptores de células T.

cias claras entre los dominios V y C. Las similitudes y diferencias estructurales se observan en el diagrama de una cadena ligera que se muestra en la figura 3-5. Cada dominio está formado por dos **láminas β**, que son elementos de la estructura de proteína formados por segmentos del polipéptido **(cadenas β)** empaquetadas en conjunto; las hojas se encuentran enlazadas por medio de un puente disulfuro y juntas forman una estructura que a grandes rasgos tiene forma de barril, conocida como **barril β**. La estructura plegada distintiva del dominio de proteína de inmunoglobulina se conoce como el **pliegue de inmunoglobulina**.

Tanto la similitud esencial de dominios V y C como la diferencia crucial entre ellos se observan con mayor claridad en los paneles inferiores de la figura 3-5, donde los dominios cilíndricos están abiertos para revelar de qué manera la cadena de polipéptido se pliega para crear cada una de las hojas β, y cómo forma lazos flexibles mientras cambia de dirección. La diferencia principal entre los dominios V y C yace en que el dominio V es de mayor tamaño, y tiene un lazo extra. Los lazos flexibles de los dominios V forman el sitio de unión a antígenos de la molécula de inmunoglobulina.

Muchos de los aminoácidos que son comunes a los dominios C y V de las cadenas de inmunoglobulina yacen en el centro del pliegue de inmunoglobulinas y son esenciales para su estabilidad. Por tal razón, se cree que otras proteínas con secuencias similares a las de las inmunoglobulinas forman dominios de estructura similar, y en muchos casos esto se ha demostrado mediante cristalografía. Tales **dominios parecidos a inmunoglobulina** están presentes en muchas otras proteínas del sistema inmunitario, y en aquellas comprendidas en el reconocimiento y adherencia de célula a célula en el sistema nervioso y otros tejidos. Junto con las inmunoglobulinas y los receptores de células T, constituyen la extensa **superfamilia de inmunoglobulinas**.

Resumen

La molécula de anticuerpo IgG está formada por cuatro cadenas de polipéptido, que comprenden dos cadenas ligeras idénticas y dos pesadas idénticas, y puede considerarse que forman una estructura en forma de Y flexible. Cada una de las cuatro cadenas tiene una región variable (V) en su amino terminal, que contribuye al sitio de unión a antígenos, y una región constante (C), que determina el isotipo. El isotipo de la cadena pesada establece las propiedades funcionales del anticuerpo. Las cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas por varias interacciones no covalentes y mediante enlaces disulfuro; las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras forman pares en cada brazo de la Y para generar dos sitios de unión a antígenos idénticos, que yacen en las puntas de los brazos de la Y. La posesión de dos sitios de unión a antígenos permite que las moléculas de anticuerpo se enlacen a antígenos y se unan a ellos de modo mucho más estable. El tronco de la Y, llamado el fragmento Fc, está compuesto de los dominios del grupo carboxilo terminal de las cadenas pesadas. Las regiones bisagra flexibles unen los brazos de la Y al tronco. Las regiones del fragmento Fc y de la bisagra difieren en anticuerpos de isotipos diferentes, lo que determina sus propiedades funcionales. Con todo, la organización general de los dominios es similar en todos los isotipos.

Interacción de la molécula de anticuerpo con antígenos específicos

Ya se describió la estructura de la molécula de anticuerpo y cómo las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras se pliegan y forman pares para formar el sitio de unión a antígenos. En esta parte se describe con mayor detalle el sitio de unión a antígenos. Se comentan las diferentes maneras en las cuales los antígenos pueden unirse a anticuerpo, y se aborda la cuestión de cómo la variación de las secuencias de los dominios V de anticuerpos determina la especificidad para antígenos.

3-6 Regiones localizadas de secuencia hipervariable forman el sitio de unión a antígenos

Las regiones V de cualquier molécula de anticuerpo son diferentes a las de cualquier otro. La variabilidad de secuencia no está distribuida de modo uniforme en toda la región V, sino que se concentra en ciertos segmentos, como se muestra con claridad en lo que se denomina un **gráfico de variabilidad** (fig. 3-6), en el cual se comparan las secuencias de aminoácidos de muchas regiones V de diferentes anticuerpos. En los dominios V_H y V_L se pueden identificar tres segmentos en particular variables. Se designan **regiones hipervariables**, y se denotan como HV1, HV2 y HV3. En las cadenas pesadas corren a grandes rasgos desde los residuos 30 a 36, 49 a 65 y 95 a 103, respectivamente, mientras que en las cadenas ligeras están localizadas a grandes rasgos en los residuos 28 a 35, 49 a 59, y 92 a 103, respectivamente. La parte más variable del dominio se encuentra en la región HV3. Las zonas entre las regiones hipervariables, que comprenden el resto del dominio V, muestran menos variabilidad y se denominan las **regiones estructurales**. Hay cuatro de esas regiones en cada dominio V, designadas FR1, FR2, FR3 y FR4.

Las regiones estructurales forman las hojas β que proporcionan el armazón estructural del dominio, mientras que las secuencias hipervariables corresponden a tres lazos en el borde externo del barril β, que están yuxtapuestas en el dominio

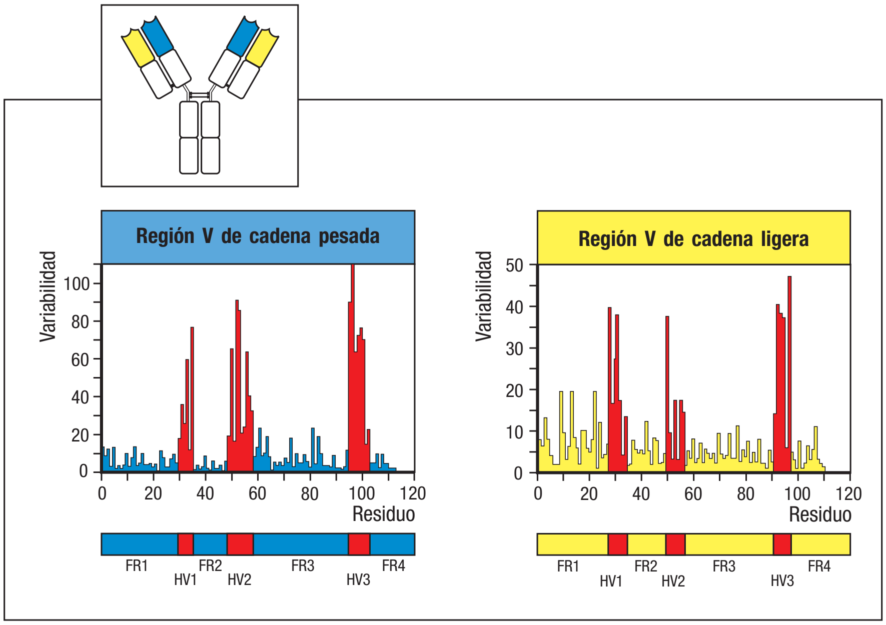


Fig. 3-6. Hay regiones de hipervariabilidad separadas en los dominios V. Se muestra un gráfico de variabilidad derivado de la comparación de las secuencias de aminoácidos de varias docenas de dominios V de cadena pesada y de cadena ligera. En cada posición de aminoácido, el grado de variabilidad es la proporción del número de diferentes aminoácidos observado en todas las secuencias juntas y la frecuencia del aminoácido más común. En color rojo se indican tres regiones hipervariables (HV1, HV2 y HV3), que se conocen también como las regiones determinantes de complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3. Están flanqueadas por regiones estructurales menos variables (FR1, FR2, FR3 y FR4, que se muestran en color azul o amarillo).

plegado (fig. 3-7). De esta manera, la diversidad no sólo se concentra en partes particulares de la secuencia del dominio V, sino que se localiza a una región particular en la superficie de la molécula. Cuando los dominios V_H y V_L están pareados en la molécula de anticuerpo, los lazos hipervariables de cada dominio se unen y crean un sitio hipervariable único en la punta de cada brazo de la molécula. Éste es el sitio de unión para antígenos, el **sitio de unión a antígenos** o el **sitio de combinación del anticuerpo**. Los seis lazos hipervariables determinan la especificidad de antígenos al formar una superficie complementaria al antígeno, y se denominan con mayor frecuencia las **regiones determinantes de complementariedad**, o CDR (hay tres CDR a partir de cada una de las cadenas pesadas y ligeras: CDR1, CDR2 y CDR3). Como las CDR de los dominios V_H y V_L contribuyen al sitio de unión a antígenos, es la combinación de las cadenas pesadas y ligeras, y no sólo una, lo que determina la especificidad final de antígenos. Así, un modo en el cual el sistema inmunitario puede generar anticuerpos de diferentes especificidades es con la generación de diferentes combinaciones de regiones V de cadenas pesadas y ligeras. Este medio de producir variabilidad se conoce como **diversidad combinacional**; en el capítulo 4 se describe una segunda forma de diversidad combinacional cuando se considera la manera en que los genes que codifican para las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras se crean a partir de segmentos de menor tamaño de DNA.

3-7 Los anticuerpos se unen a antígenos por medio de contactos con aminoácidos en CDR, pero los detalles de la unión dependen del tamaño y forma del antígeno

En investigaciones tempranas de unión de antígenos a anticuerpos, las únicas fuentes disponibles de grandes cantidades de un tipo único de molécula de anticuerpo eran tumores de células secretoras de anticuerpo; no se conocían las especificidades de antígenos de estos anticuerpos, de modo que se investigaron muchos compuestos para identificar ligandos que pudieran utilizarse para estudiar la unión a antígenos. En general, se encontró que los haptenos son las sustancias que se unen a estos anticuerpos (sección 3-4) como fosfocolina o vitamina K_1. El análisis estructural de complejos anticuerpos con sus ligandos hapteno proporcionó la primera evidencia directa de que las regiones hipervariables forman el sitio de unión a antígenos, y demostró la base estructural de especificidad para el hapteno. Después, con el descubrimiento de métodos para generar **anticuerpos monoclonales** (apéndice I, sección A-12), fue posible hacer grandes cantidades

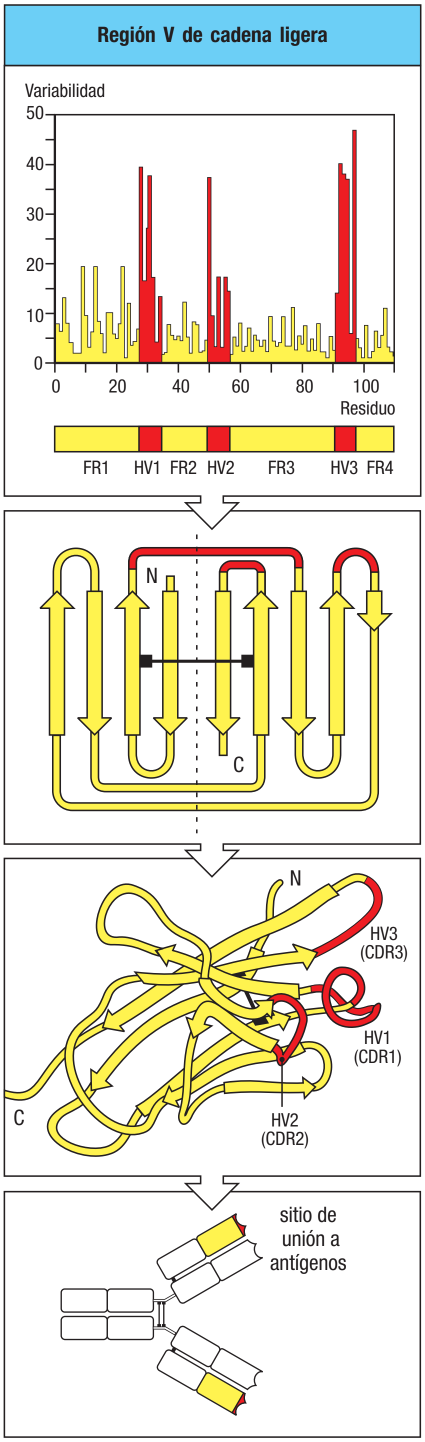


Fig. 3-7. Las regiones hipervariables yacen en lazos separados de la estructura plegada. Cuando las regiones hipervariables (CDR) están colocadas en la estructura de un dominio V, puede observarse que yacen en lazos que se aproximan en la estructura plegada. En el anticuerpo, el apareamiento de una cadena pesada y una ligera acerca los lazos hipervariables de cada cadena para crear una superficie hipervariable única, que forma el sitio de unión a antígenos en la punta de cada brazo. C, extremo carboxilo; N, extremo amino.

de anticuerpo puro específico para un antígeno. Esto proporcionó una imagen más general de cómo los anticuerpos interactúan con sus antígenos, y confirmó y extendió el panorama de interacciones anticuerpo-antígenos derivado del estudio de haptenos.

La superficie de la molécula de anticuerpo formada por la yuxtaposición de las CDR de las cadenas pesadas y ligeras es el sitio al cual se unen los antígenos. Está claro que, puesto que las secuencias de aminoácidos de las CDR son diferentes en distintos anticuerpos, también lo son las formas de las superficies creadas por estas CDR. Como principio general, los anticuerpos se unen a ligandos cuyas superficies son complementarias a las del sitio de unión a antígenos. Un antígeno pequeño, como un hapteno o un péptido corto, por lo general se une en una hendidura o surco que yace entre los dominios V de cadenas pesadas y ligeras (fig. 3-8a y b). Algunos antígenos, como las proteínas, pueden tener el mismo tamaño que el anticuerpo, o ser más grandes. En estos casos, la interfaz entre los antígenos y los anticuerpos a menudo es una superficie extendida que comprende todas las CDR y, en algunos casos, parte de la región estructural (fig. 3-8c). Esta superficie no necesita ser cóncava, puede ser plana, ondulada o incluso convexa. En algunos casos, moléculas de anticuerpo con lazos de CDR3 alargadas pueden tener un “dedo” que sobresale hacia huecos en la superficie del antígeno, como se muestra en la figura 3-8d, donde un anticuerpo que se une al antígenos gp120 del VIH proyecta un lazo grande contra su blanco.

3-8 Los anticuerpos se unen a formas conformacionales sobre la superficie de antígenos

La función biológica de los anticuerpos es unirse a patógenos y a sus productos, y facilitar su eliminación del cuerpo. Los anticuerpos por lo general sólo reconocen una pequeña región sobre la superficie de una molécula grande, como un polisacárido o una proteína. La estructura reconocida por un anticuerpo se llama **determinante antigénico** o **epítopo**. Algunos de los patógenos más importantes tienen cubiertas de polisacárido, y los anticuerpos que reconocen epítopos formados por las subunidades de azúcar de dichas moléculas son esenciales para proporcionar protección inmunitaria contra esos patógenos. En muchos casos los antígenos que desencadenan una respuesta inmunitaria son las proteínas. Por ejemplo, los anticuerpos protectores contra virus reconocen proteínas de la cubierta vírica. En tales casos, las estructuras reconocidas por el anticuerpo se encuentran sobre la superficie de la proteína. Esos sitios probablemente están compuestos de aminoácidos de diferentes partes de la cadena polipeptídica que se han juntado mediante el pliegue de la proteína. Los determinantes antigénicos de esta clase se conocen como **epítopos conformacionales** o **discontinuos** porque la estructura reconocida está compuesta de segmentos de la proteína que son discontinuos en la secuencia de aminoácidos de los antígenos, pero que se juntan en la estructura tridimensional. Por el contrario, un epítopo compuesto de un segmento único de cadena polipeptídica se denomina un **epítopo continuo** o **lineal**. Aunque casi todos los anticuerpos sintetizados contra proteínas intactas, por completo plegadas, reconocen epítopos discontinuos, algunos se unen a fragmentos peptídicos de la proteína. Por el contrario, en ocasiones se encuentra que los anticuerpos producidos contra péptidos de una proteína o contra péptidos sintéticos que corresponden a parte de su secuencia, se unen a la proteína plegada natural. Esto hace posible, en algunos casos, utilizar péptidos sintéticos en vacunas que se dirigen a desencadenar la producción de anticuerpos contra una proteína de agente patógeno.

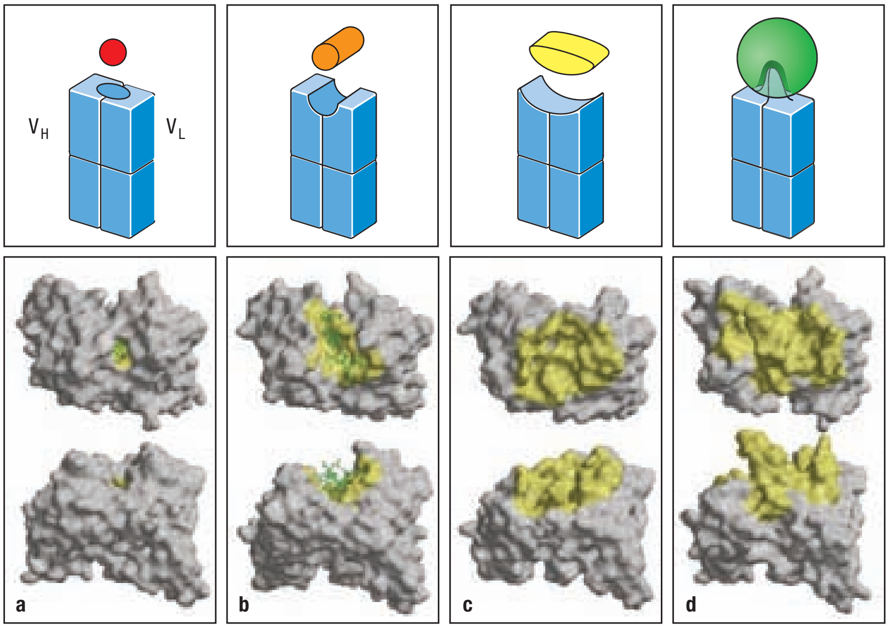


Fig. 3-8. Los antígenos pueden unirse en hendiduras, o surcos, o sobre superficies extendidas en los sitios de unión de anticuerpos. Los paneles en la fila superior muestran representaciones esquemáticas de los diferentes tipos de sitios de unión en un fragmento Fab de un anticuerpo; primer panel, hendidura; segundo panel, surco; tercer panel, superficie extendida, y cuarto panel, superficie protuberante. Abajo se presentan ejemplos de cada tipo. Panel **a**: la imagen superior muestra la superficie molecular de la interacción de un hapteno pequeño con las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un fragmento Fab como se observa dentro del sitio de unión a antígenos. El hapteno ferroceno, que se muestra en color verde, está unido en la hendidura de unión a antígenos (amarillo). En la imagen inferior (y en los paneles **b**, **c** y **d**) la molécula se ha girado casi 90° para dar una vista lateral del sitio de unión. Panel **b**: en un complejo formado por un anticuerpo y un péptido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el péptido (de color verde) se une a lo largo de un surco (amarillo) formado entre los dominios V de la cadena pesada y de la cadena ligera. Panel **c**: complejo entre lisozima de clara de huevo de gallina y el fragmento Fab de su anticuerpo correspondiente (HyHel5). La superficie sobre el anticuerpo que entra en contacto con la lisozima es de color amarillo. Los seis CDR del sitio de unión a antígenos están involucrados en la unión. Panel **d**: el anticuerpo contra el antígenos gp120 del VIH tiene lazos CDR3 alargados que sobresalen hacia un hueco en la superficie del antígeno. La estructura del complejo entre este anticuerpo y gp120 no se ha resuelto; de tal manera, el área de color amarillo en las imágenes de los paneles inferiores representa la extensión de las regiones CDR más que la región real de contacto entre anticuerpo y antígenos. Fotografías cortesía de I.A. Wilson y R.L. Stanfield.

3-9 Las interacciones antígenos-anticuerpos comprenden diversas fuerzas

La interacción entre los anticuerpos y sus antígenos puede alterarse por concentraciones altas de sal, por extremos de pH, detergentes, y a veces por competencia con concentraciones altas del epítopo puro. La unión es entonces, una interacción no covalente reversible. En la figura 3-9 se muestran las fuerzas, o los enlaces, comprendidos en estas interacciones no covalentes.

Ocurren interacciones electrostáticas entre cadenas laterales de aminoácido cargadas, como en puentes de sal. También ocurren interacciones entre dipolos eléctricos, como en enlaces de hidrógeno, o pueden comprender fuerzas de van der Waals de corto alcance. Las concentraciones altas de sal y los extremos de pH alteran la unión antígeno-anticuerpo al debilitar interacciones electrostáticas, o enla-

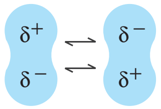
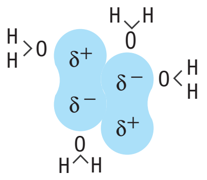
Fuerzas no covalentes	Origen	
Fuerzas electrostáticas	Atracción entre cargas opuestas	$-\overset{\oplus}{NH_3}\quad\overset{\ominus}{OOC}-$
Enlaces de hidrógeno	Hidrógeno compartido entre átomos electronegativos (N, O)	$>\underset{\delta^-}{N}-\underset{\delta^+}{H}--\underset{\delta^-}{O}=C<$
Fuerzas de van der Waals	Las fluctuaciones de nubes de electrones alrededor de moléculas polarizan de modo opuesto átomos vecinos	
Fuerzas hidrófobas	Los grupos hidrófobos interactúan de manera desfavorable con el agua y tienden a aglomerarse para excluir moléculas de agua. La atracción también comprende fuerzas de van der Waals	

Fig. 3-9. Fuerzas no covalentes que mantienen unido el complejo antígeno: anticuerpo. Las cargas parciales que se encuentran en dipolos eléctricos se muestran como δ^+ o δ^-. Las fuerzas electrostáticas disminuyen como el cuadrado inverso de la distancia que separa las cargas, en tanto que las fuerzas de van der Waals, que son más numerosas en casi todos los contactos antígeno: anticuerpo, disminuyen la sexta potencia de la separación y, por lo tanto, sólo operan en rangos muy cortos. Nunca se forman enlaces covalentes entre antígenos y anticuerpos producidos de modo natural.

ces de hidrógeno, o ambos. Este principio se emplea en la purificación de antígenos al utilizar columnas de afinidad de anticuerpos inmovilizados, y viceversa para la purificación de anticuerpos (Apéndice I, sección A-5). Ocurren interacciones hidrófobas cuando dos superficies hidrófobas se unen para excluir agua. La fuerza de dicha interacción es proporcional al área de superficie que está oculta del agua. Para algunos antígenos, estas interacciones probablemente expliquen la mayor parte de la energía de unión. En algunos casos, las moléculas de agua quedan atrapadas en hendiduras en la interfaz entre el antígeno y el anticuerpo. Estas moléculas de agua atrapadas, en especial las que están entre residuos aminoácidos polares, también pueden contribuir a la unión y, por ende, a la especificidad del anticuerpo.

La contribución de cada una de estas fuerzas a la interacción general depende de los anticuerpos y antígenos particulares comprendidos. Una diferencia notoria entre interacciones de anticuerpos con antígenos proteínicos y casi todas las otras interacciones naturales entre una proteína y otra es que los anticuerpos a menudo tienen muchos aminoácidos aromáticos en sus sitios de unión a antígenos. Estos aminoácidos participan de manera importante en interacciones de van der Waals e hidrófobas, y a veces en enlaces de hidrógeno. Por ejemplo, la tirosina puede participar tanto en el enlace de hidrógeno como en interacciones hidrófobas; por tanto, es en particular idónea para proporcionar diversidad en el reconocimiento de antígenos, y está representada en exceso en sitios de unión a los mismos. En general, las fuerzas hidrófobas y de van der Waals operan en rangos muy cortos y sirven para juntar superficies que tienen forma complementaria: para que ocurra buena unión, las colinas en una superficie deben encajar en valles en la otra. Por el contrario, las interacciones electrostáticas entre cadenas laterales cargadas, y los enlaces de hidrógeno que forman puentes de átomos de oxígeno, o de hidrógeno, o de ambos, se adaptan a características específicas o grupos reactivos mientras fortalecen la interacción general. Los aminoácidos que poseen cadenas laterales cargadas, como la arginina, también están representados en exceso en sitios de unión a antígenos.

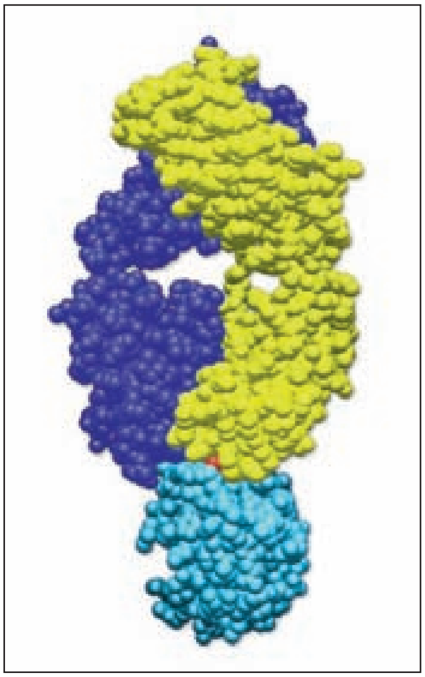


Fig. 3-10. Complejo de lisozima con el anticuerpo D1.3. Se muestra la interacción del fragmento Fab de D1.3 con la lisozima de clara de huevo de gallina; la lisozima se muestra en color azul, la cadena pesada en color púrpura y la cadena ligera en color amarillo. Un residuo glutamina de la lisozima, que se muestra en color rojo, sobresale entre los dos dominios V del sitio de unión a antígenos y forma enlaces de hidrógeno que son importantes en la unión antígeno:anticuerpo. Cortesía de R.J. Poljak.

Un ejemplo de una reacción que comprende un aminoácido específico en el antígeno se observa en el complejo de lisozima de clara de huevo de gallina con el anticuerpo D1.3 (fig. 3-10), en el cual se forman fuertes enlaces de hidrógeno entre el anticuerpo y una glutamina particular en la molécula de lisozima que sobresale entre los dominios V_H y V_L. Las lisozimas de perdiz y pavo tienen otro aminoácido en lugar de la glutamina, y no se unen a este anticuerpo. En el complejo de alta afinidad de lisozima de clara de huevo de gallina con otro anticuerpo, HyHel5 (fig. 3-8c), interactúan dos puentes de sal entre dos argininas básicas sobre la superficie de la lisozima con dos ácidos glutámicos, cada uno de los lazos CDR1 y CDR2 del V_H. Las lisozimas que carecen de uno de los dos residuos arginina muestran afinidad 1 000 veces menor por HyHel5. En general, la complementariedad de superficie debe tener una participación importante en las interacciones entre antígenos y anticuerpos, pero en casi todos los anticuerpos que se han estudiado con este detalle sólo algunos residuos hacen una contribución importante a la energía de unión y, por consiguiente, a la especificidad final del anticuerpo. Aun cuando muchos anticuerpos se unen de manera natural con afinidad alta a sus ligandos, con procedimientos de ingeniería genética por medio de mutagénesis dirigida hacia el sitio, es posible adaptar un anticuerpo para que se una con fuerza aún mayor a su epítopo.

Resumen

El análisis de complejos de antígeno:anticuerpo con cristalografía con rayos X ha mostrado que las lazos hipervariables (regiones determinantes de complementariedad, CDR) de las regiones V de la inmunoglobulina determinan la especificidad de unión de un anticuerpo. Con antígenos proteínicos, una molécula de anticuerpo entra en contacto con los antígenos sobre un área amplia de su superficie que es complementaria a la superficie reconocida sobre el antígeno. Las interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, y las interacciones hidrófobas, pueden contribuir a la unión. Dependiendo del tamaño del antígeno, las cadenas laterales de aminoácidos en la mayor parte de las CDR o en la totalidad de las mismas, hacen contacto con antígenos y determinan la especificidad y afinidad de la interacción. Otras partes de la región V participan poco en el contacto directo con los antígenos, pero proporcionan un armazón estructural estable para las CDR, y ayudan a determinar su posición y conformación. Los anticuerpos producidos contra proteínas intactas por lo general se unen a la superficie de la proteína y hacen contacto con residuos que son discontinuos en la estructura primaria de la molécula; de cualquier modo, en ocasiones pueden unirse a fragmentos peptídicos de la proteína, y a veces pueden utilizarse anticuerpos producidos contra péptidos derivados de proteína para detectar la molécula de proteína natural. Los péptidos que se unen a anticuerpos por lo general se unen en la hendidura entre las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras, donde hacen contacto específico con algunas de las CDR, pero no necesariamente con todas. Éste también es el modo habitual de unión para antígenos de carbohidrato y moléculas pequeñas como haptenos.

Reconocimiento de antígenos por células T

En cambio, con las inmunoglobulinas, que interactúan con patógenos y sus productos tóxicos en los espacios extracelulares del cuerpo, las células T sólo reconocen antígenos extraños desplegados sobre la superficie de las células propias del cuerpo. Estos antígenos pueden derivar de patógenos, como virus o bacterias intracelulares, que se replican dentro de células, o de patógenos o sus productos que las células han internalizado mediante endocitosis desde el líquido extracelular.

Las células T detectan la presencia de un agente patógeno intracelular porque las células infectadas despliegan sobre su superficie fragmentos peptídicos de las proteínas del patógeno. Tales péptidos extraños se llevan hacia la superficie celular por medio de glucoproteínas especializadas de las células hospedadoras, las moléculas del MHC. Éstas se codifican en una agrupación grande de genes que se identificaron primero por sus efectos potentes sobre la respuesta inmunitaria a tejidos trasplantados. Por tal razón, el complejo de gen se llamó el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), y las glucoproteínas de unión a péptido se conocen como moléculas del MHC. El reconocimiento de antígenos como un fragmento peptídico pequeño unido a una molécula del MHC y desplegado en la superficie celular, es una de las características más distintivas de las células T, y es el tema de esta parte del capítulo. En el capítulo 5 se describe la manera en que los fragmentos peptídicos de antígenos se generan y se relacionan con moléculas del MHC.

Aquí se describen la estructura y propiedades de los receptores de células T (TCR). Como es de esperar, con base en su función como estructuras de reconocimiento de antígenos muy variables, los genes que codifican para receptores de células T se encuentran estrechamente relacionados con los que codifican a las inmunoglobulinas. Sin embargo, hay diferencias importantes entre los receptores de células T y las inmunoglobulinas, que reflejan las características especiales del reconocimiento de antígenos por células T.

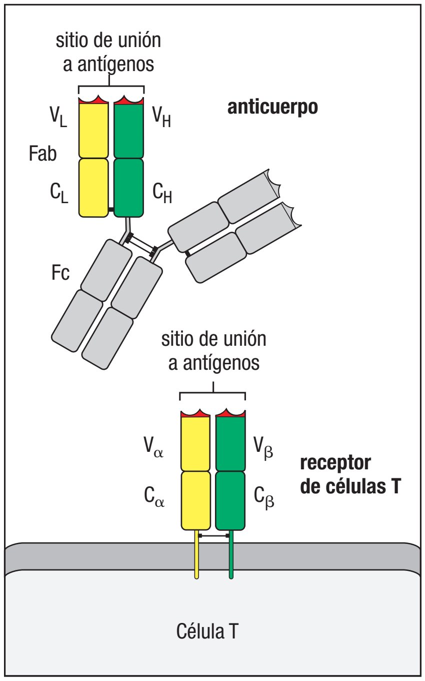


Fig. 3-11. El receptor de célula T se asemeja a un fragmento Fab unido a membrana. El fragmento Fab de una molécula de anticuerpo es un heterodímero unido mediante un enlace disulfuro, cada cadena del cual contiene un dominio C y uno V de inmunoglobulina; la yuxtaposición de los dominios V forma el sitio de unión a antígenos (sección 3-6). Los receptores de células T también son heterodímeros ligados mediante enlaces disulfuro; cada cadena contiene un dominio parecido a C y uno parecido a V de inmunoglobulina. Al igual que en el fragmento Fab, la yuxtaposición de los dominios V forma el sitio para el reconocimiento de antígenos.

3-10 Los receptores de células T son muy similares a los fragmentos Fab de inmunoglobulina

Los receptores de células T se identificaron por vez primera al usar anticuerpos monoclonales que se unieron a una línea de células T clonada única: esos anticuerpos inhiben de modo específico el reconocimiento de antígenos por la clona o la activan de manera específica al simular al antígeno (Apéndice I, sección A-19). Estos anticuerpos **clonotípicos** se utilizaron más tarde para mostrar que cada célula T porta casi 30 000 receptores de antígenos idénticos sobre su superficie; cada receptor consta de dos cadenas polipeptídicas denominadas cadenas de **receptor de células T α** (**TCRα**) y **β** (**TCRβ**), enlazadas por un enlace disulfu-

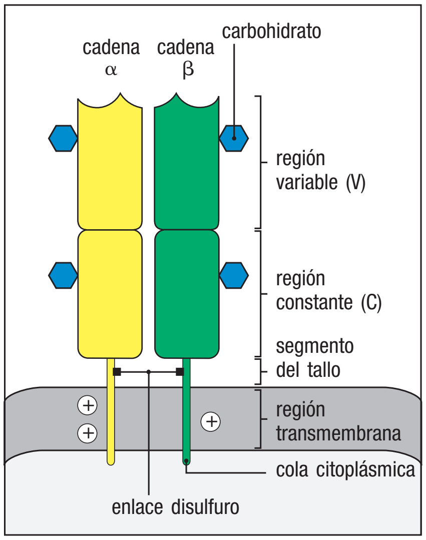


Fig. 3-12. Estructura de los receptores de células T. El heterodímero de receptor de células T está compuesto de dos cadenas de glucoproteínas transmembrana, α y β. La porción extracelular de cada cadena consta de dos dominios, que se asemejan a los dominios V y C de inmunoglobulina, respectivamente. Ambas cadenas tienen cadenas laterales de carbohidrato fijas a cada dominio. Un segmento de tallo corto, análogo a una región bisagra de inmunoglobulina, conecta los dominios parecidos a inmunoglobulina a la membrana y contiene el residuo cisteína que forma el enlace disulfuro intercatenario. Las hélices transmembrana de ambas cadenas son poco comunes debido a que contienen residuos con carga positiva (básicos) dentro del segmento transmembrana hidrófobo. La cadena α porta dos residuos de ese tipo; la cadena β tiene uno.

ro. Los **heterodímeros α:β** tienen estructura muy similar al fragmento Fab de una molécula de inmunoglobulina (fig. 3-11), y explican el reconocimiento de antígenos por casi todas las células T. Una minoría de estas células porta un receptor alternativo, pero similar desde el punto de vista estructural, formado de un par diferente de cadenas polipeptídicas designadas **γ** y **δ**. Los **receptores de células T γ:δ** parecen tener diferentes propiedades de reconocimiento de antígenos respecto a los **receptores de células T α:β**, y la función de las células T γ:δ en las respuestas inmunitarias no está por completo clara (sección 2-34). En el resto de este capítulo se utiliza el término receptor de células T para hacer referencia al receptor α:β, salvo cuando se especifique otra cosa. Ambos tipos de receptor de células T difieren de dos modos principales de la inmunoglobulina unida a membrana que funciona como el receptor de células B. Un receptor de células T sólo tiene un sitio de unión a antígenos, mientras que un receptor de células B tiene dos, y los receptores de células T nunca se secretan, mientras que la inmunoglobulina puede secretarse como anticuerpo.

El primer entendimiento de la estructura y función del receptor de célula α:β provino de estudios de cDNA clonado que codifica para las cadenas de receptor. Las secuencias de aminoácidos predichas a partir del cDNA mostraron con claridad que ambas cadenas de los receptores de células T tienen una región variable (V) amino terminal con homología con un dominio V de inmunoglobulina, una región constante (C) con homología con un dominio C de inmunoglobulina, y un segmento de tallo corto que contiene un residuo cisteína que forma el enlace disulfuro intercatenario (fig. 3-12). Cada cadena abarca la bicapa lipídica mediante un dominio transmembrana hidrófobo, y termina en una cola citoplásmica corta. Estas similitudes estrechas entre las cadenas de receptor de células T y las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina permitieron por vez primera pronósticar la semejanza estructural del heterodímero receptor de células T con un fragmento Fab de inmunoglobulina.

Desde entonces, la estructura tridimensional de los receptores de células T se ha determinado por medio de cristalografía con rayos X, y la estructura de hecho es similar a la de un fragmento Fab. Las cadenas de receptores de células T se pliegan de la misma manera que las de un fragmento Fab (fig. 3-13a), aunque la estructura final parece un poco más corta y más ancha. No obstante, hay algunas diferencias estructurales claras entre receptores de células T y fragmentos Fab. La más notoria yace en el dominio C_α, donde el pliegue es distinto a cualquier otro dominio parecido a inmunoglobulina. La mitad del dominio que está yuxtapuesta con el dominio C_β forma una lámina β similar a la que se encuentra en otros dominios parecidos a inmunoglobulina, pero la otra mitad del dominio está formada de cadenas no muy empacadas, y un segmento corto de hélice α (fig. 3-13b). En un dominio C_α el enlace disulfuro intramolecular, que en los dominios parecidos a inmunoglobulina normalmente une dos cadenas β, une un segmento β a este segmento de la hélice α.

También hay diferencias en el modo que los dominios interactúan. La interfaz entre los dominios V y C de ambas cadenas de receptor de células T es más extensa que en anticuerpos. La interacción entre los dominios C_α y C_β es distintiva por cuanto podría ayudarse mediante carbohidrato; un grupo azúcar proveniente del dominio C_α hace varios enlaces de hidrógeno al dominio C_β (fig. 3-13b). Por último, una comparación de los sitios de unión variables muestra que, si bien los lazos de CDR se alinean de manera muy cercana con las de moléculas de anticuerpo, hay un poco de desplazamiento relativo (fig. 3-13c). Esto es en particular notorio en el lazo de CDR2 de V_α, que está orientada a ángulos a grandes rasgos rectos respecto al lazo equivalente en dominios V de anticuerpo, como resultado de una desviación de la cadena β que fija un extremo del lazo desde una cara del dominio a la otra. El desplazamiento de la cadena también causa un cambio de la orientación del lazo de CDR2 de V_β en algunos dominios V_β cuyas estructuras se conocen. Puesto que relativamente pocas estructuras cristalográficas se han clarificado a esta magnitud de resolución, queda por observar hasta qué grado todos los receptores de células T comparten tales características, y si hay más diferencias por descubrir.

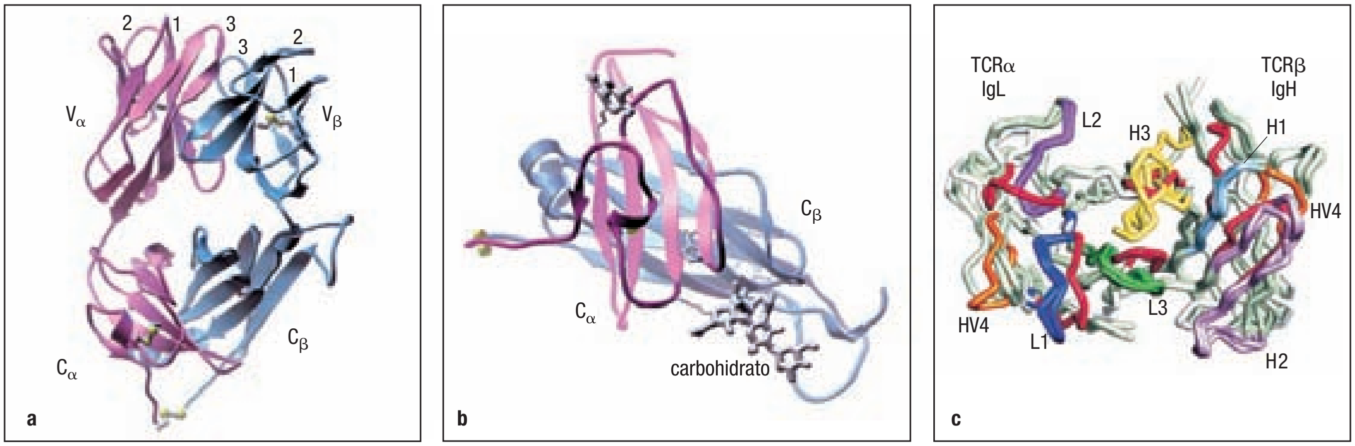


Fig. 3-13. La estructura cristalina de un receptor de células T α:β a una resolución de 2.5 Å. En los paneles **a** y **b**, la cadena α se muestra en color rosado y la cadena β en azul. Los enlaces disulfuro aparecen en color verde. En el panel **a**, el receptor de célula T se ve como si estuviera sentado sobre una superficie celular, con los lazos de CDR que forman el sitio de unión a antígenos (marcados como 1, 2 y 3) dispuestos a lo largo de su parte superior relativamente plana. En el panel **b** se muestran los dominios C_α y C_β. El dominio C_α no se pliega como un dominio parecido a inmunoglobulina típico; la porción del dominio distal al dominio C_β está compuesta principalmente de cadenas de polipéptido irregulares más que de lámina β. El enlace disulfuro intramolecular une una cadena β a este segmento de hélice α. La interacción entre los dominios C_α y C_β es ayudada por un carbohidrato (color gris y etiquetado en la figura); un grupo de azúcar del dominio C_α forma enlaces de hidrógeno con el dominio C_β. En el panel **c**, el receptor de célula T se muestra alineado con los sitios de unión a antígenos de tres anticuerpos diferentes. En esta perspectiva se observa desde arriba el sitio de unión. El dominio V_α del receptor de célula T está alineado con los dominios V_L de los sitios de unión a antígenos de los anticuerpos, y el dominio V_β está alineado con los dominios V_H. Los CDR del receptor de célula T y las moléculas de inmunoglobulina están coloreados; los CDR 1, 2 y 3 del TCR se muestran en rojo, y el lazo HV4 en naranja. Para los dominios V de inmunoglobulina, los lazos CDR1 de la cadena pesada (H1) y de la cadena ligera (L1) se muestran en azul claro y azul oscuro, respectivamente, y los lazos CDR2 (H2, L2) en púrpura claro y púrpura oscuro, respectivamente. Los lazos CDR3 de cadena pesada (H3) están en color amarillo; la cadena ligera CDR3s (L3) está en verde claro. Los lazos HV4 del TCR (anaranjado) no tienen homólogos hipervariables en las inmunoglobulinas. Modelos cortesía de I.A. Wilson.

3-11 Los receptores de células T reconocen antígenos en forma de un complejo de un péptido extraño unido a una molécula del MHC

El reconocimiento de antígenos por receptores de células T difiere con claridad del hecho por receptores de célula B y anticuerpos. El reconocimiento de antígenos por células B comprende la unión directa de inmunoglobulina a los antígenos intactos y los anticuerpos típicamente se unen a la superficie de antígenos proteínicos (sección 3-8); hacen contacto con aminoácidos que son discontinuos en la estructura primaria, pero que se juntan en la proteína plegada. En cambio, las células T muestran respuesta a secuencias de aminoácidos contiguas cortas en proteínas. Estas secuencias a menudo están sepultadas dentro de la estructura natural de la proteína y, así, los receptores de células T no pueden reconocerlas de

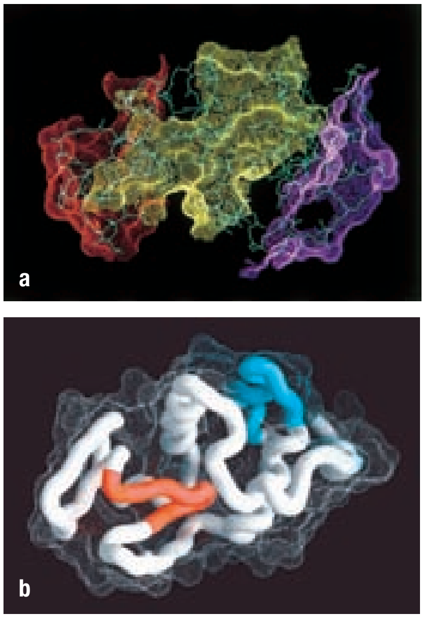


Fig. 3-14. Diferencias en el reconocimiento de lisozima de clara de huevo de gallina por inmunoglobulinas y por receptores de células T. Mediante cristalografía de rayos X puede mostrarse que los anticuerpos se unen a epítopos sobre la superficie de proteínas, como se muestra en el panel **a**, donde los epítopos para tres anticuerpos se muestran en diferentes colores sobre la superficie de lisozima de clara de huevo de gallina (fig. 3-10). Por el contrario, los epítopos reconocidos por receptores de células T no necesitan estar sobre la superficie de la molécula, porque los receptores de células T no reconocen la proteína antigénica en sí sino un fragmento peptídico de ésta. En el panel **b** se muestran los péptidos que corresponden a dos epítopos de lisozima de célula T. Un epítopo, que se muestra en color azul, yace sobre la superficie de la proteína, pero un segundo, mostrado en rojo, yace en su mayor parte dentro del núcleo y es inaccesible en la proteína plegada. Para que este residuo sea accesible al receptor de células T, la proteína se debe desdoblar y procesar. Panel **a**, cortesía de S. Sheriff.

modo directo a menos que la proteína se desdoble y se procese hacia fragmentos peptídicos (fig. 3-14). En el capítulo 5 se describe dicho proceso.

La naturaleza del reconocimiento de antígenos por células T quedó clara cuando se hizo evidente que los péptidos que estimulan dichas células sólo se reconocen cuando están unidos a una molécula del MHC. De esta manera, el ligando reconocido por la célula T es un complejo de péptido y molécula del MHC. La evidencia de participación del MHC en el reconocimiento de antígenos por células T al principio fue indirecta, pero en fecha reciente se probó de modo concluyente al estimular células T con complejos de péptido:MHC purificados. Los receptores de células T interactúan con este ligando al hacer contacto con la molécula del MHC y con el péptido antígeno.

3-12 Hay dos clases de moléculas del MHC con distinta composición de subunidad pero con estructuras tridimensionales similares

Hay dos clases de moléculas del MHC: **MHC de clase I** y **MHC de clase II**; difieren tanto en su estructura como en el modelo de expresión en los tejidos del cuerpo. Ambas clases de moléculas se encuentran relacionadas en forma estrecha en cuanto a estructura general, pero difieren en su composición de subunidad (figs. 3-15 y 3-16). En ellas, los dos dominios proteínicos pareados más cercanos a la

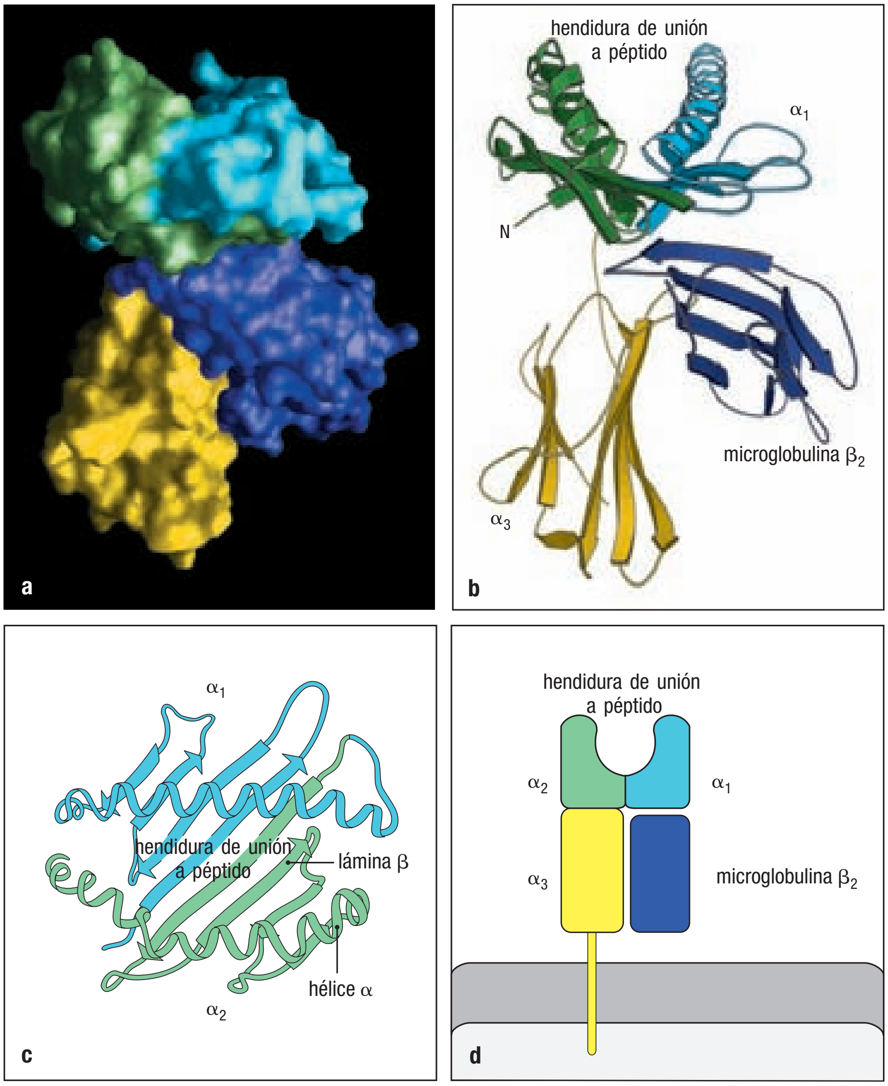


Fig. 3-15. Estructura de una molécula del MHC de clase I determinada por medio de cristalografía radiográfica. En el panel **a** se muestra una representación gráfica computarizada de una molécula del MHC de clase I humano, HLA-A2, que se ha separado de la superficie celular mediante la enzima papaína. Se muestra la superficie de la molécula, coloreada de acuerdo con los dominios mostrados en los paneles **b**-**d**, y se describe a continuación. Los paneles **b** y **c** muestran un modelo de listones de dicha estructura. En el panel **d** se presenta la molécula del MHC de clase I en forma esquemática, es un heterodímero formado por una cadena transmembrana α (peso molecular de 43 kD) unida de modo no covalente a la microglobulina β_2 (12 kD), que no atraviesa la membrana. La cadena α se pliega para formar tres dominios: α_1, α_2 y α_3. El dominio α_3 y la microglobulina β_2 muestran similitudes en la secuencia de aminoácidos con los dominios C de inmunoglobulina y tienen estructuras plegadas similares, mientras que los dominios α_1 y α_2 se pliegan juntos en una estructura única que consta de dos hélices α separadas que yacen sobre una lámina de ocho segmentos β antiparalelos. El pliegue de los dominios α_1 y α_2 crea un surco largo, que es el sitio en el cual los antígenos peptídicos se unen a las moléculas del MHC. La región transmembrana y el fragmento corto de péptido que conecta los dominios externos a la superficie celular no se observan en los paneles **a** y **b** porque la digestión con papaína los eliminó. Como puede observarse en el panel **c**, donde se observa la molécula desde arriba, los lados de la hendidura están formados por las caras internas de las dos hélices α; la lámina β plegada formada por el apareamiento de los dominios α_1 y α_2 crea el piso de la hendidura.

membrana semejan dominios de inmunoglobulina, mientras que los dos dominios más lejos de la membrana se pliegan y se unen entre sí para crear una hendidura, o surco, larga que es el sitio en el cual se une un péptido. Los complejos de péptido:MHC de clase I y péptido:MHC de clase II purificados se caracterizan desde el punto de vista estructural, lo que permite describir en detalle a las moléculas del MHC y la forma en la que se unen a péptidos.

Las moléculas del MHC de clase I (fig. 3-15) constan de dos cadenas polipeptídicas. Una de ellas, la cadena α, se codifica en el MHC (en el cromosoma 6 en seres humanos), y se relaciona de modo no covalente con una cadena de menor tamaño, la **microglobulina β_2**, que es no polimórfica y está codificada en un cromosoma diferente, el cromosoma 15 en seres humanos. Sólo la cadena α clase I abarca la membrana. La molécula completa tiene cuatro dominios, tres formados a partir de la cadena α codificada por MHC, y uno aportado por la microglobulina β_2. El dominio α_3 y la microglobulina β_2 semejan en forma estrecha dominios parecidos a inmunoglobulina en su estructura plegada. Los dominios α_1 y α_2 plegados forman las paredes de una hendidura en la superficie de la molécula; es aquí donde el péptido se une, y se conoce como la **hendidura de unión a péptido** o el **surco de unión a péptido**. Las moléculas del MHC son muy polimórficas, y las principales diferencias entre las distintas formas se localizan en la hendidura de unión a péptido, lo cual influye sobre qué péptidos se unirán y, de esta manera, sobre la especificidad del antígeno doble presentado a células T.

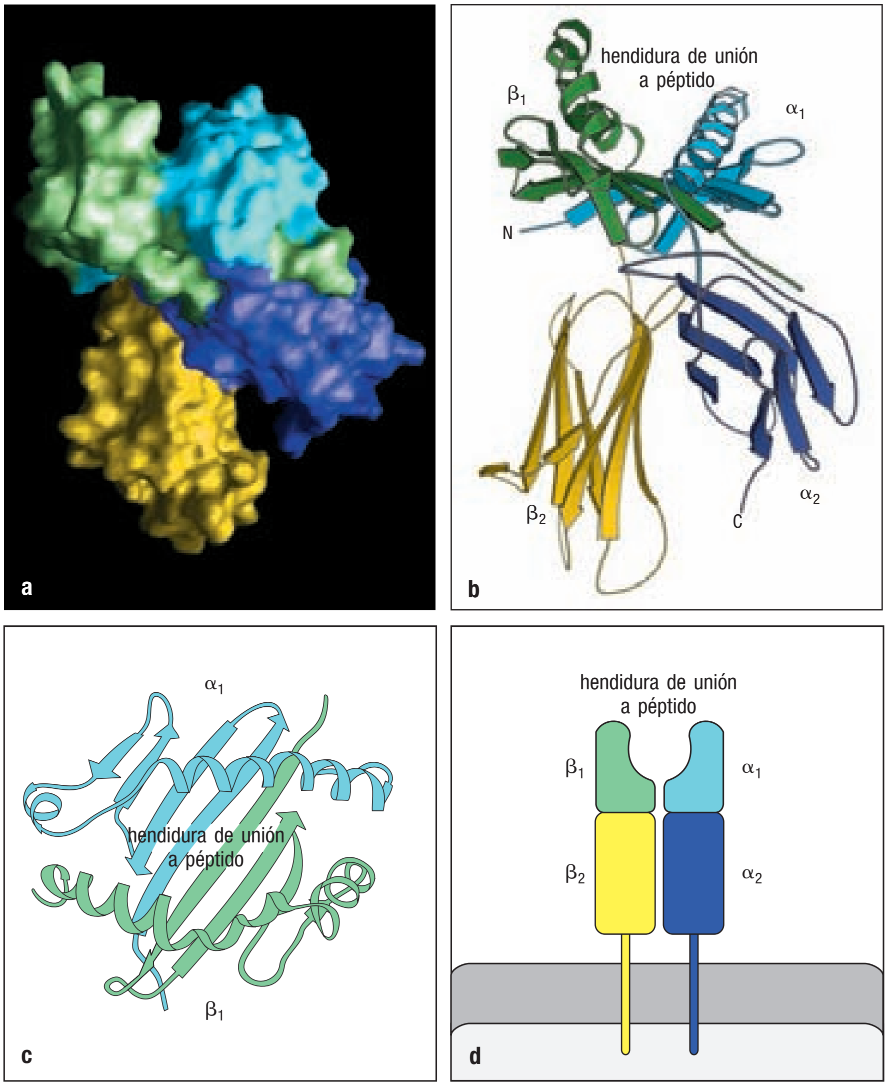


Fig. 3-16. Las moléculas del MHC de clase II se asemejan a las moléculas del MHC de clase I en cuanto a su estructura general. Las primeras están compuestas de dos cadenas de glucoproteína transmembrana, α (34 kD) y β (29 kD), como se muestra en el panel **d**. Cada cadena tiene dos dominios y las dos cadenas juntas forman la estructura compacta de cuatro dominios, similar a la de la molécula del MHC de clase I (compárese con el panel **d** de la fig. 3-15). En el panel **a** se muestra una representación gráfica computarizada de la superficie de una molécula del MHC de clase II, en este caso la proteína humana HLA-DR1, y en el panel **b** se muestra el modelo de listones equivalente. Los dominios α_2 y β_2, al igual que los dominios α_3 y de microglobulina β_2 de la molécula del MHC de clase I, tienen similitudes de secuencia de aminoácidos y estructurales con los dominios C de inmunoglobulina; en la molécula del MHC de clase II los dos dominios que forman la hendidura de unión al péptido son una contribución de diferentes cadenas y, por tanto, no están unidos por un enlace covalente (paneles **c** y **d**). Otra diferencia importante, que no se observa en el diagrama, es que el surco de unión al péptido de la molécula del MHC de clase II está abierto en ambos extremos.

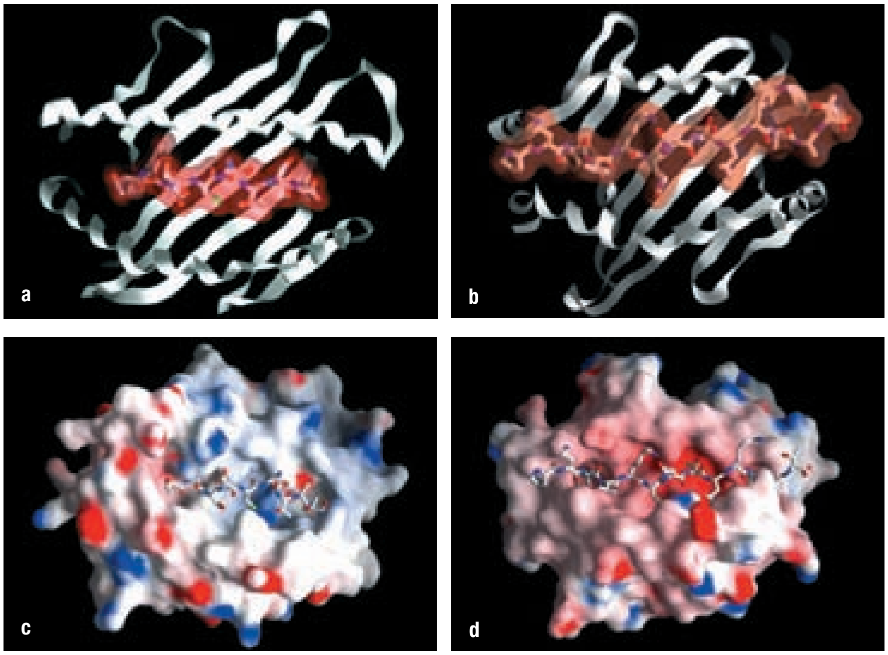


Fig. 3-17. Las moléculas del MHC se unen a péptidos con fuerza dentro de la hendidura. Cuando las moléculas del MHC se cristalizan con un antígeno peptídico sintético individual, se revelan los detalles de la unión al péptido. En las moléculas del MHC de clase I (paneles **a** y **c**) el péptido está unido en una conformación alargada; ambos extremos se unen en forma estrecha a los bordes de la hendidura. En las moléculas del MHC de clase II (paneles **b** y **c**) el péptido también se une en una conformación alargada, pero los extremos del péptido no se adhieren de forma estrecha, y el péptido se extiende más allá de la hendidura. La superficie superior del complejo péptido:MHC es reconocida por células T y está compuesta de residuos de la molécula del MHC y el péptido. En las representaciones **c** y **d** se muestra el potencial electrostático de la superficie de la molécula del MHC; las áreas azules indican un potencial positivo y las rojas uno negativo.

Las moléculas del MHC de clase II constan de un complejo no covalente de dos cadenas, α y β, de las cuales ambas abarcan la membrana (fig. 3-16). La cadena α del MHC de clase II es una proteína diferente de la cadena α clase I. Las cadenas α y β del MHC de clase II están codificadas dentro del MHC. La estructura cristalográfica de la molécula del MHC de clase II muestra que está plegada en forma muy parecida a la de clase I, pero en la primera la hendidura de unión a péptido está formada por dos dominios que provienen de cadenas distintas, los dominios α_1 y β_1. Las principales diferencias yacen en los extremos de la hendidura de unión a péptido, que están más abiertos en las moléculas del MHC de clase II que en las del MHC de clase I. En consecuencia, los extremos de un péptido unido a una molécula del MHC de clase I se encuentran enterrados en forma considerable dentro de la molécula, no así los de péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II. En ambas clases de moléculas, los péptidos unidos están emparedados entre los dos segmentos helicoidales α de la molécula del MHC (fig. 3-17). Los receptores de células T interactúan con este ligando compuesto, y hacen contactos con la molécula del MHC y con el antígenos peptídico. Los sitios de polimorfismo importante en moléculas del MHC de clase II están localizados, de nuevo, en la hendidura de unión a péptido.

3-13 Los péptidos se unen de manera estable a moléculas del MHC, y también ayudan a estabilizar a la molécula del MHC sobre la superficie celular

Un individuo puede quedar infectado por una amplia variedad de patógenos, cuyas proteínas por lo general no tendrán secuencias peptídicas en común. Para alertar a las células T respecto a todas las infecciones posibles, las moléculas del MHC sobre cada célula (clases I y II) deben tener la capacidad para unirse de modo estable a diversos péptidos. Esta conducta es bastante distinta a la de otros receptores de unión a péptido, como aquellos para hormonas peptídicas, que por lo general sólo se unen a un tipo único de péptido. Las estructuras cristalinas de los complejos de péptido:MHC han ayudado a mostrar de qué manera un sitio de unión único puede unirse a péptidos con afinidad alta mientras que retiene la capacidad para unirse a una amplia variedad de péptidos diferentes.

Una característica importante de la unión de péptidos a moléculas del MHC es que el primero está unido como una parte integral de la estructura de la molécula del MHC, y las moléculas del MHC son inestables cuando los péptidos no están unidos. Es importante la unión estable a péptidos, porque de otro modo, los intercambios de péptidos en la superficie celular impiden que los complejos de péptido:MHC sean indicadores fiables de infección o de captación de un antígeno específico. Cuando se purifican moléculas del MHC a partir de células, se unen de manera estable a péptidos copurificados con ellas, lo que permite analizar los péptidos unidos por moléculas del MHC particulares. Los péptidos se liberan a partir de las moléculas del MHC al desnaturalizar el complejo en ácido; después se pueden purificar y secuenciar. Los péptidos sintéticos puros también pueden incorporarse en moléculas del MHC previamente vacías, y determinar la estructura del complejo, lo que revela detalles de los contactos entre la molécula de MHC y el péptido. A partir de esos estudios se ha construido una imagen detallada de las interacciones de unión. Primero se comentan las propiedades de unión a péptido de las moléculas del MHC de clase I.

3-14 Las moléculas del MHC de clase I se unen a péptidos cortos de 8 a 10 aminoácidos por ambos extremos

La unión de un péptido a una molécula del MHC de clase I se estabiliza en ambos extremos de la hendidura de unión a péptido por medio de contactos entre átomos en los grupos amino y carboxilo terminales libres del péptido, y sitios invariables que se encuentran en cada extremo de la hendidura en todas las moléculas del MHC de clase I (fig. 3-18). Se cree que estos son los principales contactos estabilizadores para complejos de péptido:MHC de clase I, porque los análogos peptídicos sintéticos que carecen de grupos amino y carboxilo terminales no se unen en forma estable a moléculas del MHC de clase I. Otros residuos en el péptido sirven como anclas adicionales. Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase I por lo general tienen 8 a 10 aminoácidos de largo. Se cree que los péptidos más largos son capaces de unirse, en particular si lo hacen en su carboxilo terminal, pero después se dividen por medio de exopeptidasas presentes en el retículo endoplásmico, que es donde las moléculas del MHC de clase I se unen a péptidos. El péptido yace en una conformación alargada que se encuentra sobre la hendidura; las variaciones de la longitud del péptido parecen acomodarse, casi siempre, por medio de un acodamiento en el esqueleto peptídico. Sin embargo, dos ejemplos de moléculas del MHC de clase I en las que el péptido puede extenderse fuera de la hendidura en el carboxilo terminal sugieren que una ligera variación de longitud también puede acomodarse de esta manera.

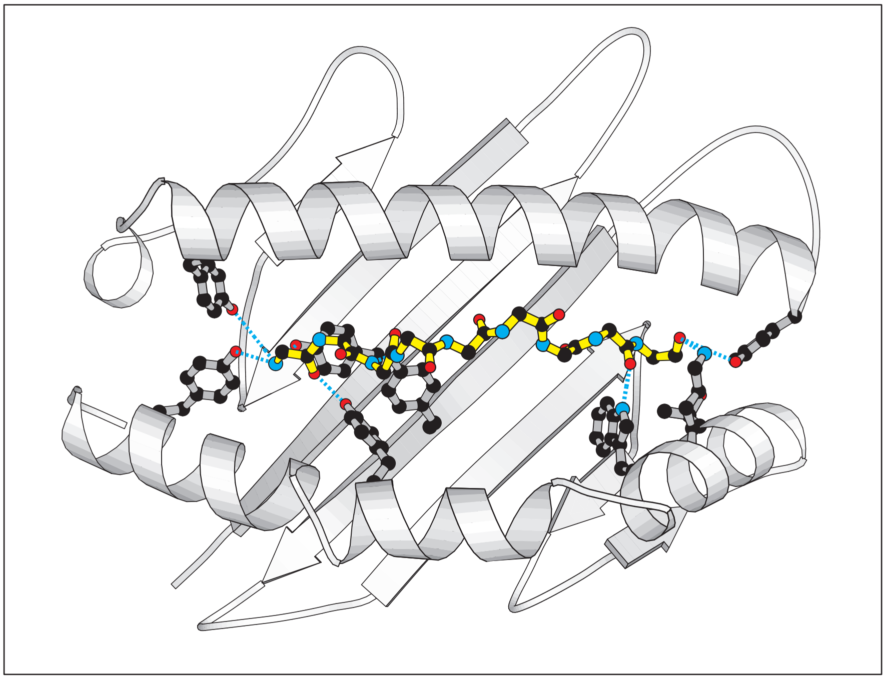


Fig. 3-18. Los péptidos se unen a moléculas del MHC de clase I por sus extremos. Las moléculas del MHC de clase I interactúan con el esqueleto de un péptido unido (que se muestra en amarillo) por medio de una serie de enlaces de hidrógeno y de interacciones iónicas (que se muestran como líneas punteadas de color azul) en cada extremo del péptido. El extremo amino del péptido está a la izquierda y el carboxilo a la derecha. Los círculos de color negro representan átomos de carbono, los de color rojo oxígeno y los azules nitrógeno. Los residuos de aminoácidos de la molécula del MHC que forman estos enlaces son comunes en todas las moléculas del MHC de clase I y sus cadenas laterales se muestran completas (en gris) en un modelo de listones del surco del MHC de clase I. Una agrupación de residuos de tirosina común en todas las moléculas del MHC de clase I forma enlaces de hidrógeno con el grupo amino terminal del péptido unido, mientras que una segunda agrupación de residuos forma enlaces de hidrógeno e interacciones iónicas con el esqueleto de péptido en el grupo extremo carboxilo y con el grupo carboxilo terminal en sí.

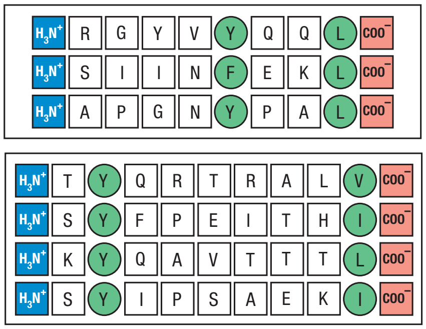

H_3N^+ R G Y V Y Q Q L COO^-
H_3N^+ S I I N F E K L COO^-
H_3N^+ A P G N Y P A L COO^-
H_3N^+ T Y Q R T R A L V COO^-
H_3N^+ S Y F P E I T H I COO^-
H_3N^+ K Y Q A V T T T L COO^-
H_3N^+ S Y I P S A E K I COO^-

Fig. 3-19. Los péptidos se unen a moléculas del MHC mediante residuos de anclaje relacionados estructuralmente. En los paneles superior e inferior se muestran péptidos extraídos por elución a partir de dos moléculas diferentes del MHC de clase I, respectivamente. Los residuos de anclaje (de color verde) difieren en los péptidos que se unen a diferentes alelos de moléculas del MHC de clase I, pero son similares en todos los péptidos que se unen a la misma molécula del MHC. Los residuos de anclaje que se unen a una molécula del MHC particular no necesitan ser idénticos, pero siempre están relacionados (p. ej., la fenilalanina [F] y la tirosina [Y] son aminoácidos aromáticos, mientras que la valina [V], la leucina [L] y la isoleucina [I] son aminoácidos hidrófobos grandes). Los péptidos también se unen a moléculas del MHC de clase I por medio de sus extremos amino (azul) y carboxilo (rojo).

Estas interacciones confieren a todas las moléculas clase I del MHC su amplia especificidad de unión a péptido. Además, las moléculas del MHC son muy polimórficas. Hay cientos de versiones diferentes, o **alelos**, de los genes que codifican para el MHC de clase I en los seres humanos en conjunto, y cada individuo porta sólo una pequeña selección. Las principales diferencias entre las variantes alélicas del MHC se encuentran en ciertos sitios en la hendidura de unión a péptido, que resulta en aminoácidos distintos en sitios clave de interacción con péptido en las diferentes variantes del MHC. La consecuencia de esto es que estas últimas se unen de preferencia a péptidos distintos. Los péptidos que pueden unirse a una variante dada del MHC tienen los mismos residuos aminoácidos, o residuos aminoácidos muy similares en dos o tres posiciones particulares a lo largo de la secuencia del péptido. Las cadenas laterales de aminoácido en estas posiciones se insertan en hendiduras en la molécula del MHC que están revestidas por los aminoácidos polimórficos. Dado que la unión de estas cadenas laterales fija el péptido a la molécula del MHC, los residuos peptídicos comprendidos se denominan **residuos ancla**. Tanto la posición como la identidad de éstos pueden variar, de acuerdo con la variante particular del MHC de clase I que se esté uniendo al péptido. Así, casi todos los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase I tienen un residuo ancla hidrófobo (o a veces básico) en el carboxilo terminal (fig. 3-19). Mientras que el cambio de un residuo ancla casi siempre evita que el péptido se una, no todo péptido sintético de longitud idónea que contenga dichos residuos se une a la molécula apropiada del MHC de clase I y, así, la unión general también depende de la naturaleza de los aminoácidos en otras posiciones en el péptido. En algunos casos, se prefieren aminoácidos particulares en ciertas posiciones, mientras que en otras la presencia de aminoácidos particulares evita la unión. Tales posiciones de aminoácidos adicionales se llaman “anclas secundarias”. Estas características de unión a péptido permiten que una molécula individual del MHC de clase I se enlace a una amplia variedad de péptidos, pero permite que diferentes variantes alélicas del MHC de clase I se unan a diferentes grupos de péptidos.

3-15 La longitud de los péptidos unidos por moléculas del MHC de clase II no está constreñida

La unión de péptido a moléculas del MHC de clase II también se ha analizado mediante elución de péptidos unidos y por medio de cristalografía con rayos X, y difiere en varios aspectos de la unión de péptido a moléculas del MHC de clase I. Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase II tienen al menos 13 aminoácidos largos y pueden ser mucho más largos. Las agrupaciones de residuos conservados que se unen a los dos extremos de un péptido en moléculas del MHC de clase I no se encuentran en las de clase II, y los extremos del péptido no están unidos. En lugar de eso, el péptido yace en una conformación extendida a lo largo de la hendidura de unión a péptido del MHC de clase II. Se sostiene ahí por medio de cadenas laterales peptídicas que sobresalen hacia hendiduras superficiales y profundas revestidas por residuos polimórficos, y por interacciones entre el esqueleto del péptido y cadenas laterales de aminoácidos conservados que revisten la hendidura de unión a péptidos en todas las moléculas del MHC de clase II (fig. 3-20). Si bien hay menos estructuras cristal de péptidos unidos a MHC de clase II que de péptidos unidos a MHC de clase I, los datos disponibles muestran que las cadenas laterales de aminoácidos en los residuos 1, 4, 6 y 9 de un péptido unido a MHC de clase II pueden mantenerse en estas hendiduras de unión.

Las hendiduras o sitios de unión de moléculas del MHC de clase II acomodan una mayor variedad de cadenas laterales que las de clase I, lo que hace más difícil definir residuos de anclaje y predecir qué péptidos pueden unirse a una molécula del MHC de clase II particular (fig. 3-21). Aun así, al comparar las secuencias de péptidos de unión conocidos generalmente es posible detectar un modelo de aminoácidos permisivos para cada uno de los diferentes alelos de las moléculas del MHC de clase II, y modelar de qué forma los aminoácidos de este motivo de secuencia peptídica interactúan con los aminoácidos que conforman la hendidura de

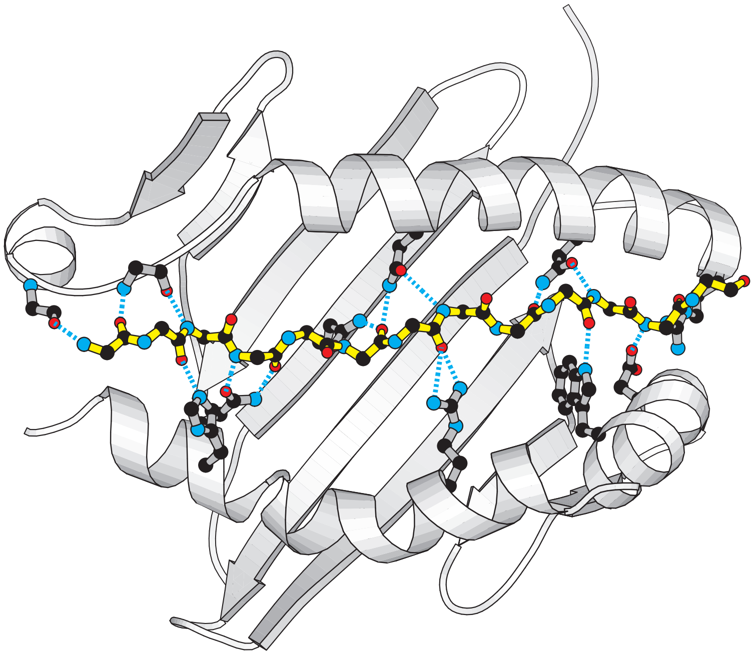
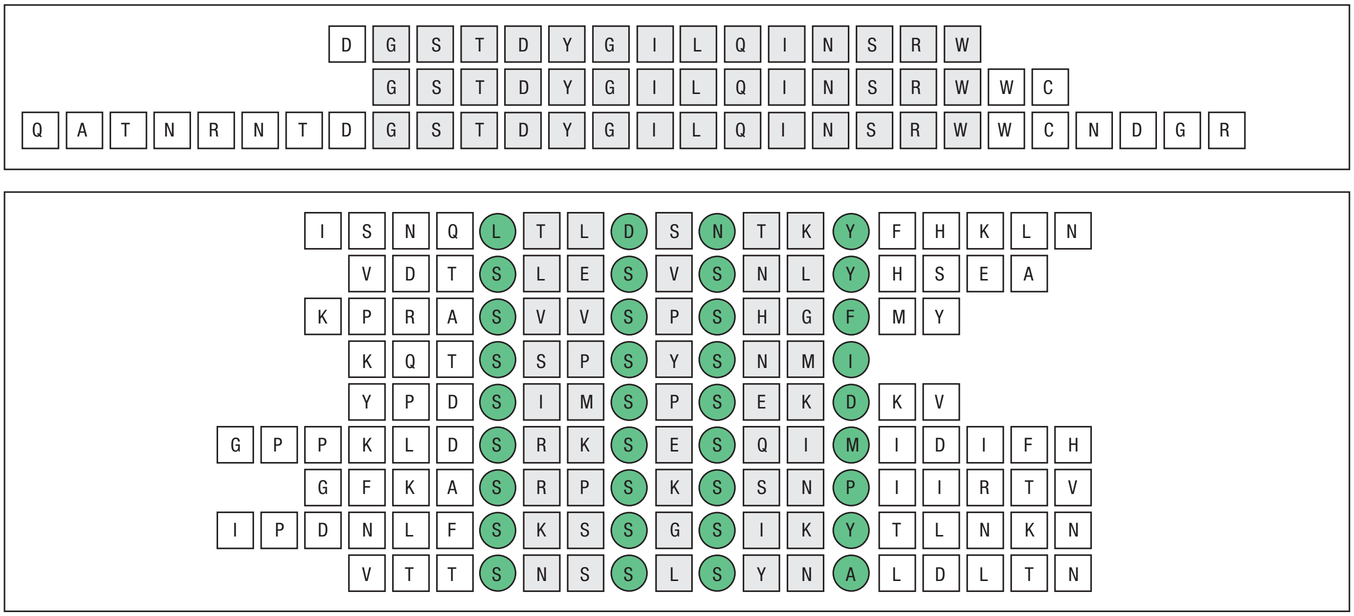


Fig. 3-20. Los péptidos se unen a moléculas del MHC de clase II mediante interacciones a lo largo de la extensión del surco de unión. Un péptido (de color amarillo; mostrado sólo como el esqueleto peptídico, con el grupo amino terminal a la izquierda y el grupo carboxilo terminal a la derecha) se une a una molécula del MHC de clase II por medio de una serie de enlaces de hidrógeno (líneas punteadas de color azul) que se distribuyen a lo largo del péptido. Los enlaces de hidrógeno hacia el extremo amino del péptido se forman con el esqueleto de la cadena polipeptídica del MHC de clase II, mientras que en toda la longitud del péptido los enlaces se forman con residuos muy conservados en moléculas del MHC de clase II. Las cadenas laterales de estos residuos se muestran en color gris en el modelo de listones del surco del MHC de clase II.



							D	G	S	T	D	Y	G	I	L	Q	I	N	S	R	W						
								G	S	T	D	Y	G	I	L	Q	I	N	S	R	W	W	C				
Q	A	T	N	R	N	T	D	G	S	T	D	Y	G	I	L	Q	I	N	S	R	W	W	C	N	D	G	R

		I	S	N	Q	L	T	L	D	S	N	T	K	Y	F	H	K	L	N
			V	D	T	S	L	E	S	V	S	N	L	Y	H	S	E	A	
		K	P	R	A	S	V	V	S	P	S	H	G	F	M	Y			
			K	Q	T	S	S	P	S	Y	S	N	M	I					
			Y	P	D	S	I	M	S	P	S	E	K	D	K	V			
G	P	P	K	L	D	S	R	K	S	E	S	Q	I	M	I	D	I	F	H
		G	F	K	A	S	R	P	S	K	S	S	N	P	I	I	R	T	V
I	P	D	N	L	F	S	K	S	S	G	S	I	K	Y	T	L	N	K	N
			V	T	T	S	N	S	S	L	S	Y	N	A	L	D	L	T	N

Fig. 3-21. Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase II tienen longitudes variables y sus residuos de anclaje yacen a distancias variables desde los extremos del péptido. En el panel superior se muestran las secuencias de un grupo de péptidos que se unen al alelo A^k del MHC de clase II murina. Todas contienen la misma secuencia central (sombreada) pero su longitud es diferente. En el panel inferior se muestran diferentes péptidos que se unen al alelo HLA-DR3 del MHC de clase II humano. Los residuos de anclaje se muestran como círculos de color verde. La longitud de estos péptidos puede variar y, así, por convención el primer residuo de anclaje se denota como residuo 1. Nótese que todos los péptidos comparten un residuo hidrófobo en la posición 1, un residuo con carga negativa (ácido aspártico [D] o ácido glutámico [E]) en la posición 4, y una tendencia a portar un residuo básico (lisina [K], arginina [L], histidina [H], glutamina [Q] o asparagina [N]) en la posición 6 y un residuo hidrófobo (p. ej., tirosina [Y], leucina [L] o fenilalanina [F]) en la posición 9.

unión a péptido. Dado que éste se encuentra unido por su esqueleto y se permite que surja desde ambos extremos del surco de unión, en principio no hay límite de la longitud de péptidos que podrían unirse a moléculas del MHC de clase II. Parece ser que los péptidos más largos unidos a moléculas del MHC de clase II en la mayor parte de los casos son recortados por peptidasas hasta una longitud de 13 a 17 aminoácidos. Al igual que las moléculas del MHC de clase I, las de clase II que carecen de péptido unido son inestables, pero todavía se desconocen las interacciones estabilizadoras cruciales que el péptido hace con la molécula del MHC de clase II.

3-16 Las estructuras cristalinas de varios complejos de péptido:MHC: receptores de células T muestran una orientación de los mismos receptores similar sobre el complejo de péptido:MHC

En la época en que se publicó la primera estructura de un receptor de células T obtenida con cristalografía con rayos X, también se produjo una estructura del mismo receptor de células T unido a un ligando de péptido:MHC de clase I. Dicha estructura (fig. 3-22), que se había pronosticado por la mutagénesis dirigida hacia el sitio de la molécula del MHC de clase I, mostró los receptores de células T alineados de manera diagonal sobre el péptido y la hendidura de unión a péptido, con la cadena de TCRα sobre el dominio α_2 y el extremo amino terminal del péptido unido, la cadena de TCRβ sobre el dominio α_1 y el extremo carboxilo terminal del péptido, y los lazos CDR3 de las cadenas tanto TCRα como TCRβ reuniéndose sobre los aminoácidos centrales del péptido. Los receptores de células T están a través de un valle entre los dos puntos altos sobre las dos hélices α circundantes que forman las paredes de la hendidura de unión a péptido.

El análisis de otros complejos de péptido:MHC de clase I:receptor de células T, y de complejos de péptido:MHC de clase II:receptor de células T (fig. 3-23) muestra que todos tienen una orientación muy similar, en particular para el dominio V_α, aunque ocurre cierta variabilidad de la localización y orientación del dominio V_β. En esta orientación, el dominio V_α hace contacto principalmente con el amino terminal del péptido unido, mientras que el dominio V_β, hace contacto principalmente con el carboxilo terminal del péptido unido. Ambas cadenas también interactúan con las hélices α de la molécula del MHC de clase I (fig. 3-22). Los contactos de los receptores de células T no están distribuidos de modo simétrico sobre la molécula del MHC, mientras que los lazos CDR1 y CDR2 de Vα están en estrecho contacto con las hélices del complejo de péptido:MHC alrededor del amino terminal del péptido unido, los lazos CDR1 y CDR2 de la cadena β, que interactúan con el complejo en el carboxilo terminal del péptido unido, hacen contribuciones variables a la unión.

La comparación de la estructura tridimensional de un receptor de células T sin ligando y el mismo receptor de células T que forma complejos con su ligando de péptido:MHC muestra que la unión da por resultado cierto grado de cambio

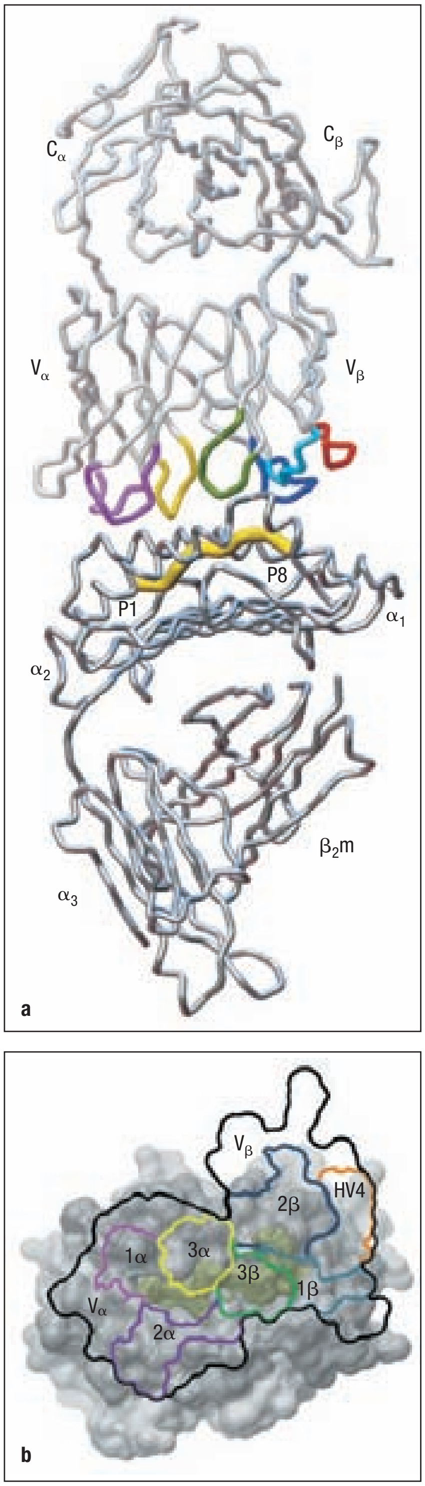


Fig. 3-22. El receptor de célula T se une al complejo péptido:MHC. Panel **a**: el receptor de célula T se une a la parte superior del complejo péptido:MHC a horcajadas, en el caso de la molécula del MHC de clase I aquí mostrada, en las hélices del dominio tanto α_1 como α_2. Las CDR del receptor de célula T se muestran en colores: los lazos CDR1 y CDR2 de la cadena β en azul claro y azul oscuro, respectivamente, y los lazos CDR1 y CDR2 de la cadena α en púrpura claro y púrpura oscuro, en dicho orden. El lazo CDR3 de la cadena α está en amarillo, y el lazo CDR3 de la cadena β en verde. El lazo CDR3 de la cadena β aparece en color rojo. La línea de color amarillo gruesa, P1-P8 es el péptido unido. Panel **b**: el esbozo del sitio de unión al antígeno del receptor de célula T (línea de color negro gruesa) está superpuesto sobre la superficie superior del complejo péptido:MHC (el péptido está sombreado de amarillo apagado). Los receptores de células T yacen en forma diagonal a través del complejo péptido: MHC; los lazos CDR3 α y β del receptor de célula T (3α, 3β, en amarillo y verde, respectivamente) hacen contacto con el centro del péptido. Los lazos CDR1 y CDR2 de la cadena α (1α, 2α, en púrpura claro y púrpura oscuro, respectivamente) hacen contacto con las hélices del MHC en el extremo amino del péptido unido, mientras que los lazos CDR1 y CDR2 de la cadena β (1β, 2β, en azul claro y azul oscuro, respectivamente) hacen contacto con las hélices en el extremo carboxilo del péptido unido. Cortesía de I.A. Wilson.

conformacional, o "ajuste inducido", en particular dentro del lazo CDR3 de Vα. También se ha mostrado que péptidos sutilmente diferentes pueden tener efectos muy distintos sobre el reconocimiento de un ligando de péptido:MHC por lo demás idéntico por la misma célula T. La flexibilidad en el lazo CDR3 demostrada por estas dos estructuras ayuda a explicar cómo los receptores de células T pueden adoptar conformaciones que reconocen ligandos relacionados, pero diferentes.

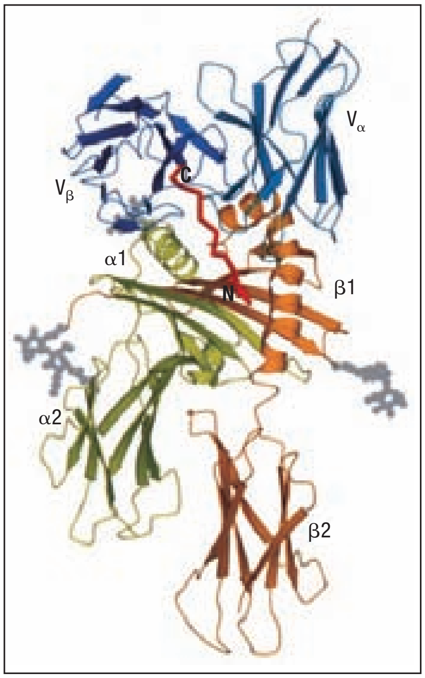


Fig. 3-23. Los receptores de células T interactúa con moléculas del MHC de clase I y del MHC de clase II de una manera similar. Se ha determinado la estructura de la unión de un receptor de célula T a una molécula del MHC de clase II, la cual muestra la unión del receptor de célula T a un sitio equivalente, y en una orientación idéntica, a la forma en la que los receptores de células T se unen a moléculas del MHC de clase I (fig. 3-22). Sólo se muestran los dominios V_α y V_β de dichos receptores, en color azul. El péptido es de color rojo, y los residuos de carbohidrato se indican en gris. El receptor de célula T se asienta en una silla superficial formada entre las regiones helicoidales α de las cadenas α (amarillo-verdoso) y β (naranja) del MHC de clase II, a grandes rasgos a 90° respecto al eje largo de la molécula del MHC de clase II y el péptido unido. Cortesía de E.L. Reinherz y J-H. Wang.

A partir de un examen de las estructuras disponibles es difícil hacer una predicción si los contactos de receptor de células T con el péptido unido, o con la molécula del MHC, contribuyen con la energía de unión principal. Las mediciones de la cinética de la unión de los receptores de células T a ligandos de péptido:MHC sugieren que al principio del contacto podrían predominar las interacciones entre los receptores de células T y la molécula de MHC, lo que guiaría al receptor hacia la posición correcta, donde una segunda interacción, más detallada, con el péptido, así como con la molécula del MHC dicta el resultado final de la interacción, la unión o la disociación. Al igual que con las interacciones entre anticuerpo y antígenos, sólo algunos aminoácidos en la interfaz pueden proporcionar los contactos esenciales que determinan la especificidad y la fuerza de la unión. Se sabe que alteraciones tan simples como el cambio de una leucina hacia isoleucina en el péptido son suficientes para alterar la respuesta de células T desde destrucción intensa hasta respuesta absolutamente nula. Los estudios muestran que las mutaciones de residuos únicos en las moléculas del MHC presentadoras pueden tener el mismo efecto. De esta manera, la especificidad del reconocimiento de células T comprende al péptido y su molécula del MHC presentadora. Tal especificidad doble fundamenta la restricción por MHC de respuesta de células T, un fenómeno que se observó mucho tiempo antes de que se conocieran las propiedades de unión a péptido de las moléculas del MHC. La historia de cómo se descubrió la restricción por MHC se revisa en el capítulo 5 cuando se retoma el tema de cómo el polimorfismo del MHC afecta al reconocimiento de antígenos por células T. Otra consecuencia de esta especificidad doble es la necesidad de que los receptores de células T tengan la capacidad para interactuar de modo apropiado con la superficie presentadora de antígenos de moléculas del MHC. Parece ser que algo de especificidad inherente para moléculas del MHC está codificada en los genes que codifican para receptores de células T, y hay selección durante el desarrollo de éstas para un repertorio de receptores capaces de interactuar de manera apropiada con las moléculas del MHC particulares presentes en ese individuo. En el capítulo 7 se comentan las evidencias para esto.

3-17 Las proteínas de superficie celular CD4 y CD8 de células T son necesarias para una respuesta eficaz a antígenos

Además de unir un ligando de péptido:MHC con su receptor de antígenos, las células T hacen interacciones adicionales con la molécula del MHC que estabiliza la interacción y son necesarias para la respuesta eficaz a antígenos. Las células T caen en dos clases principales que tienen funciones efectoras diferentes y se distinguen por la expresión de las proteínas de superficie celular **CD4** y **CD8**. CD8 es transportada por células T citotóxicas, mientras que a CD4 la transportan células T cuya función es activar otras células (sección 1-19). CD4 y CD8 se conocieron como marcadores para estos diferentes grupos funcionales de células T durante algún tiempo antes de que quedara claro que tal distinción se basó en su capacidad para reconocer las diferentes clases de moléculas del MHC: CD8 reconoce moléculas del MHC de clase I, y CD4 las de clase II. Durante el reconocimiento de antígenos, las moléculas CD4 o CD8 (dependiendo del tipo de célula T) se relacionan en la superficie celular con los receptores de células T, y se unen a sitios invariables en la porción del MHC del ligando de péptido:MHC compuesto, lejos del sitio de unión a péptido. Esta unión es necesaria para que las células T tengan una respuesta eficaz y, así, CD4 y CD8 se llaman **correceptores**.

CD4 es una molécula de cadena única compuesta de cuatro dominios parecidos a inmunoglobulina (fig. 3-24). Los primeros dos dominios (D1 y D2) de la molécula CD4 están estrechamente empaquetadas para formar una varilla rígida de aproximadamente 60 Å de largo, que se encuentra unida mediante una bisagra

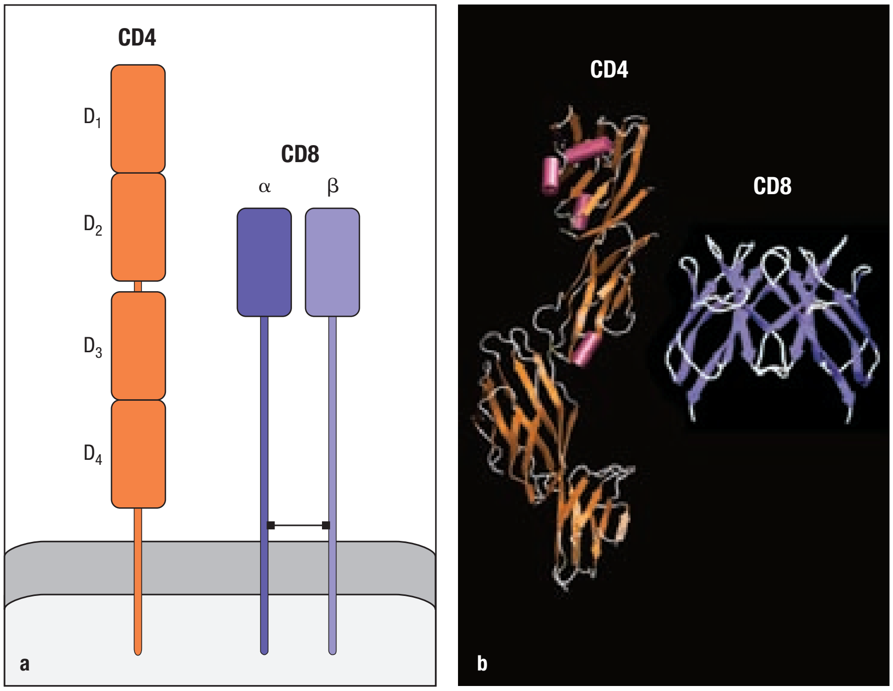


Fig. 3-24. Estructuras de las moléculas correceptoras CD4 y CD8. La molécula CD4 contiene cuatro dominios de tipo inmunoglobulina, que se muestran de forma esquemática en el panel **a** y como un modelo de listones de la estructura cristalina en el panel **b**. El dominio amino terminal, D1, tiene una estructura similar a la de un dominio V de inmunoglobulina. El segundo dominio, D2, aunque tiene clara relación con un dominio de inmunoglobulina, difiere de los dominios tanto V como C y se ha denominado dominio C2. Los primeros dos dominios de CD4 forman una estructura parecida a una varilla rígida enlazada a los dos dominios del grupo carboxilo terminal mediante un enlace flexible. Se cree que el sitio de unión para moléculas del MHC de clase II involucra principalmente el dominio D1. La molécula CD8 es un heterodímero de una cadena α y una β, ligado de manera covalente por medio de un enlace disulfuro; una forma alternativa de CD8 existe como un homodímero de cadenas α. El heterodímero se describe en el panel **a**, mientras que el modelo de listones en el panel **b** es del homodímero. Las cadenas CD8α y CD8β tienen una estructura muy similar; cada una tiene un dominio único que se asemeja a un dominio V de inmunoglobulina, y un tramo de cadena polipeptídica, que se cree está en una conformación relativamente extendida, que fija el dominio parecido a V a la membrana celular.

flexible a una varilla similar formada por el tercer y cuarto dominios (D3 y D4). Hay algunas pruebas de que CD4 forma homodímeros sobre la superficie de las células T que son funcionales en el reconocimiento de MHC de clase II, aunque la base estructural de su formación aún es dudosa. CD4 se une a moléculas del MHC de clase II por medio de una región que se localiza principalmente sobre la cara lateral del primer dominio, D1. CD4 se une a una fisura hidrófoba formada en la unión de los dominios α_2 y β_2 de la molécula del MHC de clase II. Este sitio se encuentra bastante lejos del sitio de unión de los receptores de células T (fig. 3-25a); así, éstos y la molécula de CD4 pueden unirse de modo simultáneo al mismo complejo de péptido:MHC de clase II. La porción intracelular de CD4 interactúa fuertemente con una tirosincinasa citoplásmica llamada Lck, y la acerca a los componentes de señalización intracelulares relacionados con los receptores de células T, que da por resultado incremento de la señal que se genera cuando dichos receptores se unen a su ligando (cap. 6). Cuando CD4 y estos receptores se unen de manera simultánea al mismo complejo de MHC de clase II:péptido, las células T son casi 100 veces más sensibles a los antígenos que si CD4 estuviera ausente.

La estructura de CD8 es bastante distinta. Es un dímero con enlace disulfuro de dos cadenas diferentes, llamadas α y β, cada una de las cuales contiene un dominio parecido a inmunoglobulina único enlazado a la membrana mediante un segmento de polipéptido extendido (fig. 3-24). Este segmento se encuentra muy glucosilado, lo que se cree que lo mantiene en una conformación extendida y lo protege contra división por proteasas. Las cadenas CD8α pueden formar homodímeros, aunque éstas no se encuentran cuando las cadenas CD8β están presentes. El homodímero CD8α quizá tenga una función específica en el reconocimiento de un subgrupo especializado de moléculas del MHC de clase I no clásicas (cap. 5).

CD8 se une en forma débil a un sitio invariable en el dominio α_3 de una molécula del MHC de clase I (fig. 3-25b). Aunque sólo se conoce en detalle la interacción del homodímero CD8α con MHC de clase I, esto muestra que el sitio de unión a MHC de clase I del heterodímero CD8 α:β se forma por la interacción de las cadenas CD8α y β. Además, CD8 (más probablemente por medio de la cadena α) interactúa con residuos en la base del dominio α_2 de la molécula del MHC de clase I. La fuerza de unión de CD8 a esta última tiene influencia de la glucosilación de la molécula CD8; números aumentados de residuos de ácido siálico añadidos a las estructuras de carbohidrato de CD8, disminuyen la fuerza de la interacción. El modelo de sialilación de CD8 cambia durante la maduración de

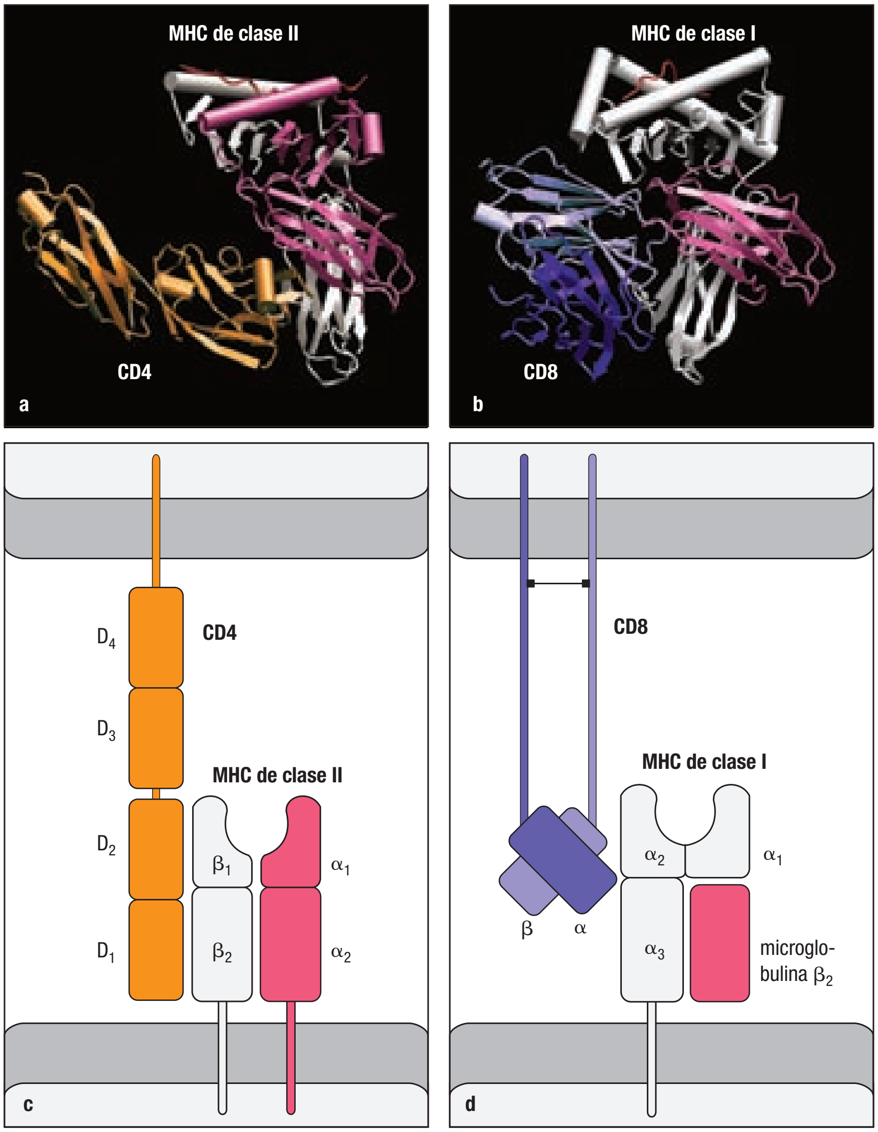


Fig. 3-25. Los sitios de unión para CD4 y CD8 en las moléculas del MHC de clase II y del MHC de clase I yacen en los dominios de tipo inmunoglobulina. Los sitios de unión para CD4 y para CD8 en las moléculas del MHC de clase II y del MHC de clase I, respectivamente, yacen en los dominios de tipo inmunoglobulina más cercanos a la membrana y distantes de la hendidura de unión al péptido. La unión de CD4 a una molécula del MHC de clase II se muestra como una gráfica estructural en el panel **a** y de modo esquemático en el panel **c**. La cadena α de la molécula del MHC de clase II se muestra en color rosado y la cadena β en color blanco, mientras que CD4 aparece en color dorado. En el panel **a** sólo se muestran los dominios D1 y D2 de CD4. El sitio de unión para CD4 yace en la base del dominio β_2 de una molécula del MHC de clase II, en la fisura hidrófoba entre los dominios β_2 y α_2. En el panel **b** se muestra la unión de CD8 a una molécula del MHC de clase I y de manera esquemática en el panel **d**. La cadena pesada y la microglobulina β_2 de clase I se muestran en color blanco y rosado, respectivamente, y las dos cadenas del dímero CD8 en color púrpura claro y púrpura oscuro. La estructura es de la unión del homodímero CD8α pero se cree que el heterodímero CD8α:β se une del mismo modo. El sitio de unión para CD8 en la molécula del MHC de clase I yace en una posición similar a la de CD4 en la molécula del MHC de clase II, pero la unión de CD8 también involucra la base de los dominios α_1 y α_2, y, así, la unión de CD8 al MHC de clase I no es por completo equivalente a la unión de CD4 al MHC de clase II.

células T y en el momento de la activación también, y es probable que esto tenga una participación en la modulación del reconocimiento de antígenos.

Al unirse a los dominios proximales de membrana de las moléculas del MHC de clases I y II, los correceptores abandonan la superficie superior de la molécula del MHC expuesta y la dejan libre para interactuar con un receptor de células T, como se muestra para CD8 en la figura 3-26. Tanto CD4 como CD8 se unen a Lck, en el caso del heterodímero CD8α:β mediante la cola citoplásmica de la cadena α, y la aproximan al receptor de células T. Al igual que con CD4, la presencia de CD8 incrementa casi en 100 veces la sensibilidad de células T a antígenos presentada por moléculas del MHC de clase I. De este modo, CD4 y CD8 tienen funciones similares y se unen a la misma localización aproximada en las moléculas del MHC de clases I y II, aun cuando las estructuras de las dos proteínas correceptoras sólo tienen relación distante.

3-18 Las dos clases de moléculas del MHC se expresan de manera diferente sobre células

Las moléculas del MHC de clases I y II tienen distribuciones separadas entre células, que reflejan las diferentes funciones efectoras de las células T que las recono-

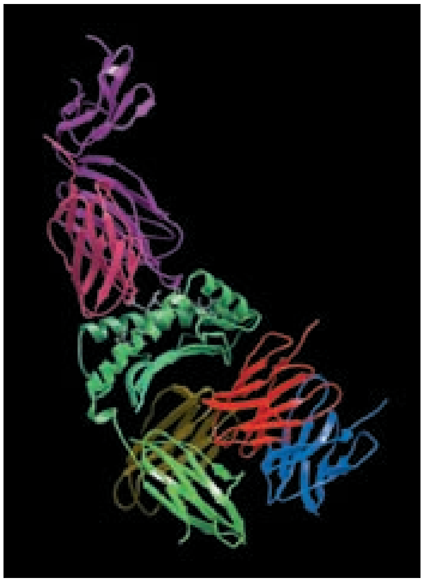


Fig. 3-26. CD8 se une a un sitio localizado sobre moléculas del MHC de clase I distante de aquel al cual se une el receptor de célula T. Las posiciones relativas de los receptores de células T y de moléculas CD8 unidas a la misma molécula clase I del MHC pueden observarse en esta reconstrucción hipotética de la interacción de una molécula del MHC de clase I (la cadena α se muestra en color verde; la microglobulina β_2 [amarillo apagado] puede observarse tenuemente en el fondo) con un receptor de células T y con CD8. Las cadenas α y β del receptor de célula T se muestran en color rosado y púrpura, respectivamente. La estructura CD8 es la de un homodímero CD8α, pero está coloreada para representar la orientación probable de las subunidades en el heterodímero; la subunidad CD8α está en color rojo, y la subunidad CD8β, en azul. Cortesía de G. Gao.

cen (fig. 3-27). Las moléculas del MHC de clase I presentan péptidos de patógenos, por lo general virus, a las células T citotóxicas CD8, que están especializadas para destruir cualquier célula que reconocen de modo específico. Dado que los virus pueden infectar cualquier célula nucleada, casi todas esas células expresan moléculas del MHC de clase I, aunque el nivel de expresión constitutiva varía de un tipo de célula al siguiente. Por ejemplo, las células del sistema inmunitario expresan abundante MHC de clase I sobre su superficie, mientras que las del hígado (hepatocitos) expresan concentraciones relativamente bajas (fig. 3-27). Las células no nucleadas, como los eritrocitos de mamífero, expresan poco o ningún MHC de clase I, por lo que el interior de los eritrocitos es un sitio en el cual una infección puede pasar sin detección por células T citotóxicas. Dado que los eritrocitos no pueden apoyar la replicación de virus, esto no tiene grandes consecuencias para la infección vírica, pero podría ser la falta de MHC de clase I lo que permite que los parásitos *Plasmodium* que causan el paludismo vivan en este sitio privilegiado.

Fig. 3-27. La expresión de moléculas del MHC difiere entre tejidos. Las moléculas del MHC de clase I se expresan sobre todas las células nucleadas, aunque se expresan más en células hematopoyéticas. Las moléculas del MHC de clase II normalmente sólo se expresan en un subgrupo de células hematopoyéticas y en células del estroma del timo, aunque pueden ser expresadas por otros tipos de célula con la exposición a la citocina inflamatoria IFN-γ.

*En los seres humanos, las células T activadas expresan moléculas del MHC de clase II, mientras que en los ratones la expresión del MHC de clase II en todas las células T es negativa.

†En el cerebro, casi todos los tipos de células son negativos para MHC de clase II, pero en la microglia, que se relaciona con macrófagos, las células son MHC de tipo II positivas.

Tejido	MHC de clase I	MHC de clase II
Tejidos linfoides		
Células T	+++	+*
Células B	+++	+++
Macrófagos	+++	++
Células dendríticas	+++	+++
Células epiteliales del timo	+	+++
Otras células nucleadas		
Neutrófilos	+++	–
Hepatocitos	+	–
Riñones	+	–
Cerebro	+	–†
Células no nucleadas		
Eritrocitos	–	–

Por lo contrario, la principal función de las células T CD4 que reconocen moléculas del MHC de clase II es activar otras células efectoras del sistema inmunitario. De esta manera, las moléculas del MHC de clase II normalmente se encuentran sobre linfocitos B, células dendríticas y macrófagos (células que participan en respuestas inmunitarias) pero no sobre otras células hísticas (fig. 3-27). Cuando las células T CD4 reconocen péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II sobre células B, estimulan a estas últimas para que produzcan anticuerpos. De modo similar, las células T CD4 que reconocen péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II sobre macrófagos activan a estas células para que destruyan los patógenos en sus vesículas. Las moléculas del MHC de clase II también se expresan sobre células presentadoras de antígenos especializadas, las células dendríticas, en tejidos linfoides donde las células T indiferenciadas encuentran antígenos y se activan por vez primera (cap. 8). La expresión de moléculas del MHC de clases I y II está regulada por citocinas, en particular interferones, que se liberan en el transcurso de respuestas inmunitarias. Por ejemplo, el interferón-γ (IFN-γ) aumenta la expresión de moléculas del MHC de clases I y II, y puede inducir la expresión de las de clase II sobre ciertos tipos de células que normalmente no las expresan. Los interferones también incrementan la función presentadora de antígenos de moléculas del MHC de clase I al inducir la expresión de componentes clave de la ingeniería intracelular que permite a los péptidos transportarse en las moléculas del MHC.

3-19 Un subgrupo diferente de células T porta un receptor alternativo formado de cadenas γ y δ

Durante la búsqueda del gen que codifica para la cadena TCRα, se descubrió en forma accidental otro gen parecido al receptor de células T. Este gen se llamó TCRγ, y su descubrimiento llevó a una búsqueda de más genes que codifican para receptores de células T. Se identificó otra cadena de receptor al usar anticuerpos contra la secuencia predicha de la cadena γ, y se llamó cadena δ. Pronto se descubrió que una población minoritaria de células T porta un tipo distinto de receptor de células T formado de heterodímeros γ:δ más que de heterodímeros α:β. El desarrollo de estas células se describe en las secciones 7-11 y 7-12.

La estructura cristalográfica de un receptor de células T γ:δ revela que, como se esperaba, tiene forma similar a los receptores de células T α:β (fig. 3-28). Los receptores de células T γ:δ pueden estar especializados en la unión a ciertas clases de ligandos, incluso proteínas de choque por calor y ligandos no peptídicos como ligandos fosforilados o antígenos lípidos micobacterianos. Es probable que los receptores de células T γ:δ no estén restringidos por las moléculas del MHC de clases I y II "clásicas". Pueden unirse al antígeno libre, de un modo muy parecido a como lo hacen las inmunoglobulinas, o unirse a péptidos u otros antígenos presentados por moléculas parecidas a MHC no clásicas, o efectuar ambas acciones. Éstas son proteínas que semejan moléculas del MHC de clase I pero que son relativamente no polimórficas (cap. 5). Aún se sabe poco acerca de cómo los receptores de células T γ:δ se unen a antígenos y, así, cómo funcionan estas células, y cuál es su participación en respuestas inmunitarias. La estructura y el reordenamiento de los genes que codifican para receptores de células T γ:δ se revisan en las secciones 4-11 y 7-12.

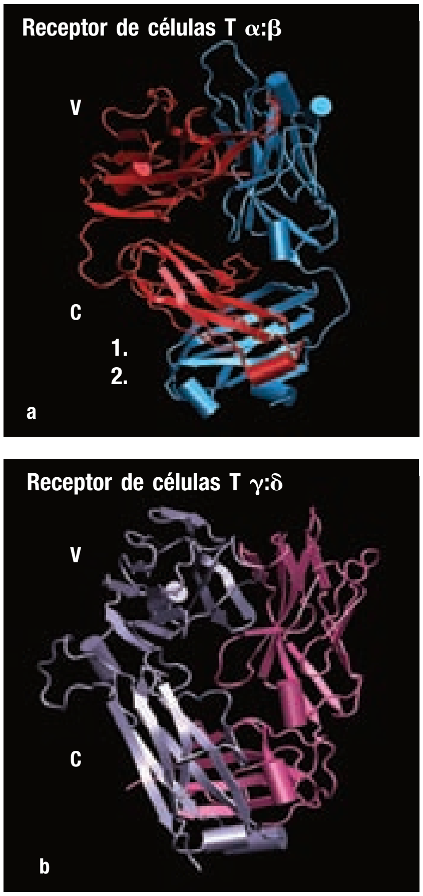


Fig. 3-28. Estructuras de receptores de células T α:β y γ:δ. Las estructuras de los receptores de células T α:β y γ:δ se han determinado mediante cristalografía de rayos X. Los receptores de células T α:β se muestran en el panel **a**; la cadena α está coloreada de rojo y la cadena β, de azul. En el panel **b** se muestra el receptor γ:δ; la cadena γ está coloreada de púrpura, y la cadena δ, de rosado. Ambos receptores tienen estructuras muy similares, que se asemejan en cierta medida a la de un fragmento Fab de una molécula de inmunoglobulina. El dominio C_δ es más como un dominio de inmunoglobulina que el dominio C_α correspondiente de los receptores de células T α:β.

Resumen

Los receptores para antígenos en casi todas las células T, los receptores de células T α:β, están compuestos de dos cadenas de proteína, TCRα y TCRβ, y semejan en muchos aspectos un fragmento Fab único de inmunoglobulina. Los receptores de células T siempre están unidos a membrana. Los receptores de células T α:β no reconocen antígenos en su estado natural como lo hacen los receptores inmunoglobulina de células B, sino que reconocen un ligando compuesto de un antígeno peptídico, unido a una molécula del MHC. Las moléculas del MHC son glucoproteínas muy polimórficas codificadas por genes en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Cada molécula del MHC se une a una amplia variedad de péptidos distintos, pero las variantes de cada uno reconoce en forma preferente grupos de péptidos con secuencia y características físicas particulares. El antígeno peptídico se genera dentro de la célula, y se une de manera estable en una hendidura de unión a péptido sobre la superficie de la molécula del MHC. Hay dos clases de estas moléculas, y se encuentran unidas en sus dominios no polimórficos por moléculas CD8 y CD4 que distinguen dos clases funcionales diferentes de células T α:β. CD8 se une a moléculas del MHC de clase I, y puede unirse de modo simultáneo al mismo complejo de péptido:MHC de clase 1 que está siendo reconocido por un receptor de células T; así, actúa como un correceptor y aumenta la respuesta de células T; CD4 se une a moléculas del MHC de clase II y actúa como un correceptor para receptores de células T que reconocen ligandos de péptido:MHC de clase II. Un receptor de células T interactúa de manera directa tanto con el péptido antigénico como con características polimórficas de la molécula del MHC que lo despliega, y esta doble especificidad fundamenta la restricción por MHC de las respuestas de células T. Un segundo tipo de receptor de éstas, compuesto de una cadena γ y una δ, es similar desde el punto de vista estructural al receptor de células T α:β, pero parece unirse a diferentes ligandos, incluso no peptídicos. Se cree que no está restringido por MHC. Se encuentra en una minoría de la población de células T, las células T γ:δ.

Resumen del capítulo 3

Las células B y T utilizan moléculas diferentes, pero similares desde el punto de vista estructural, para reconocer antígenos. Las moléculas de reconocimiento de antígenos de células B son inmunoglobulinas, y están hechas de un receptor unido a membrana para antígenos (receptor de células B) y de anticuerpos secretados que se unen a antígenos y desencadenan funciones efectoras humorales. En cambio, las moléculas de reconocimiento de antígenos de células T sólo están hechas como receptores de superficie celular. Las inmunoglobulinas y los receptores de células T son moléculas muy variables; la variabilidad está concentrada en la parte de la molécula, la región variable (V) que se une a antígenos. Las inmunoglobulinas se unen a una variedad de antígenos diferentes desde el punto de vista químico, mientras que el tipo α:β principal de receptor de células T reconoce de modo predominante fragmentos peptídicos de proteínas extrañas unidas a las moléculas del MHC, que son ubicuas sobre todas las superficies celulares.

La unión de antígenos por inmunoglobulinas se estudió principalmente con anticuerpos. La unión de anticuerpos a sus antígenos correspondientes es muy específica, y tal especificidad está determinada por la forma y propiedades fisicoquímicas del sitio de unión a antígenos. La parte del anticuerpo que desencadena funciones efectoras, una vez que la parte variable se une a un antígeno, está localizada en el otro extremo de la molécula desde los sitios de unión a antígenos, y se denomina región constante. Hay cinco clases funcionales principales de anticuerpos, cada una codificada por un tipo diferente de región constante. Éstas interactúan con distintos componentes del sistema inmunitario para incitar una respuesta inflamatoria y eliminar el antígeno (cap. 9).

Los receptores de células difieren en varios aspectos de las inmunoglobulinas de células B. Uno es la ausencia de una forma secretada del receptor. Esto refleja las diferencias funcionales entre células T y B. Las últimas enfrentan a los patógenos y sus productos proteínicos que circulan dentro del cuerpo; la secreción de una molécula de reconocimiento de antígenos soluble por la célula B activada luego de que ha encontrado antígenos le permite, con eficacia, acabar con antígenos en todos los espacios extracelulares del cuerpo. En cambio, las células T están especializadas para interacciones entre una célula y otra. Destruyen células infectadas por patógenos intracelulares y que portan péptidos antigénicos extraños sobre su superficie, o interactúan con células del sistema inmunitario que han captado antígenos extraños y los despliegan sobre la superficie celular. De esta manera, no necesitan un receptor secretado soluble.

La segunda característica de los receptores de células T es que reconocen un ligando compuesto, constituido del péptido extraño unido a una molécula del MHC propia. Esto significa que las células T pueden interactuar sólo con una célula del cuerpo que despliega antígenos, no con el agente patógeno o la proteína intacta. Cada receptor de células T es específico para una combinación particular de péptido y una molécula del MHC propia.

Las moléculas del MHC están codificadas por una familia de genes muy polimórficos; si bien cada individuo expresa varios de dichos genes, esto sólo representa una pequeña selección de todas las variantes posibles. Durante el desarrollo de células T, el repertorio de receptores de células T se selecciona de modo que las células T de cada individuo reconocen antígenos sólo en conjunto con sus propias moléculas del MHC. La expresión de múltiples moléculas del MHC variantes, cada una con un diferente repertorio de unión a péptido, ayudan a asegurar que dichas células en un individuo podrán reconocer al menos algunos péptidos generados a partir de casi cualquier agente patógeno.

Preguntas

3-1 *La superfamilia de inmunoglobulina es una de las más abundantes familias de estructuras de dominio de proteína. a) ¿Cuáles son las características de un dominio de inmunoglobulina, y de qué manera difieren los diversos subtipos de estos dominios? b) ¿Qué regiones del dominio de inmunoglobulina tipo V contribuyen a sus regiones determinantes de complementariedad (CDR), y de qué modo los dominios de inmunoglobulina tipo V y tipo C difieren en esas regiones?*

3-2 *¿De qué manera los anticuerpos, que tienen la misma forma básica, reconocen antígenos de una amplia variedad de formas diferentes?*

3-3 *Las células T deben suministrar funciones efectoras apropiadas para la localización celular de patógenos, mientras que las células B no están tan constreñidas. a) ¿De qué modo explica esto las diferentes propiedades de reconocimiento de receptores de antígenos de células B y T? b) Describa las similitudes y diferencias entre receptores de antígenos de células B y células T. c) Dadas tales diferencias, ¿cuál es la diferencia esencial de la función de las células B y las células T?*

3-4 *Hay dos clases de moléculas del MHC: I y II. a) ¿Qué función tienen las moléculas del MHC en la activación de células T específicas para antígenos? b) Explique de qué manera la región de unión a péptido de moléculas del MHC de clases I y II pueden ser tan similares, aun cuando una está codificada por un gen único y la otra está codificada por dos genes diferentes. c) Si las regiones de unión a péptido del MHC de clases I y II son tan similares, ¿de qué modo las células T pueden distinguir desde el punto de vista funcional entre antígenos presentados por moléculas del MHC de clases I y II?*

Referencias generales

Ager, A., Callard, R., Ezine, S., Gerard, C., and Lopez-Botet, M.: **Immune receptor Supplement.** *Immunol. Today* 1996, 17.

Davies, D.R., and Chacko, S.: **Antibody structure.** *Acc. Chem. Res.* 1993, **26**:421–427.

Frazer, K., and Capra, J.D.: **Immunoglobulins: structure and function**, in Paul W.E. (ed): *Fundamental Immunology,* 4th ed. New York, Raven Press, 1998.

Garcia, K.C., Teyton, L., and Wilson, I.A.: Structural basis of T cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:369–397.

Germain, R.N.: **MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation.** *Cell* 1994, **76**:287–299.

Honjo, T., and Alt, F.W. (eds): *Immunoglobulin Genes,* 2nd ed. London, Academic Press, 1996.

Moller, G. (ed): **Origin of major histocompatibility complex diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, **143**:5–292.

Poljak, R.J.: **Structure of antibodies and their complexes with antigens.** *Mol. Immunol.* 1991, **28**:1341–1345.

Referencias de sección

3-1 Los anticuerpos IgG constan de cuatro cadenas de polipéptidos

Edelman, G.M.: **Antibody structure and molecular immunology.** *Scand. J. Immunol.* 1991, **34**:4–22.

Faber, C., Shan, L., Fan, Z., Guddat, L.W., Furebring, C., Ohlin, M., Borrebaeck, C.A.K., and Edmundson, A.B.: **Three-dimensional structure of a human Fab with high affinity for tetanus toxoid.** *Immunotechnology* 1998, **3**:253–270.

Harris, L.J., Larson, S.B., Hasel, K.W., Day, J., Greenwood, A., and McPherson, A.: **The three-dimensional structure of an intact monoclonal antibody for canine lymphoma.** *Nature* 1992, **360**:369–372.

3-2 Las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina se componen de regiones constante y variable

Han, W.H., Mou, J.X., Sheng, J., Yang, J., and Shao, Z.F.: **Cryo-atomic force microscopy-— new approach for biological imaging at high resolution.** *Biochemistry* 1995, 34:8215–8220.

3-3 La molécula de anticuerpo se puede dividir con facilidad hacia fragmentos distintos desde el punto de vista funcional

Porter, R.R.: **Structural studies of immunoglobulins.** *Scand. J. Immunol.* 1991, **34**:382–389.

Yamaguchi, Y., Kim, H., Kato, K., Masuda, K., Shimada, I., and Arata, Y.: **Proteolytic fragmentation with high specificity of mouse IgG—mapping of proteolytic cleavage sites in the hinge region.** *J. Immunol. Meth.* 1995, **181**:259–267.

3-4 La molécula de inmunoglobulina es flexible, en especial en la región bisagra

Gerstein, M., Lesk, A.M., and Chothia, C.: S**tructural mechanisms for domain movements in proteins.** *Biochemistry* 1994, **33**:6739–6749.

Jimenez, R., Salazar, G., Baldridge, K.K., and Romesberg, F.E.: **Flexibility and molecular recognition in the immune system.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:92–97.

Saphire, E.O., Stanfield, R.L., Crispin, M.D., Parren, P.W., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Burton, D.R., and Wilson, I.A.: **Contrasting IgG structures reveal extreme asymmetry and flexibility.** *J. Mol. Biol.* 2002, **319**:9–18.

3-5 Los dominios de una molécula de inmunoglobulina tienen estructura similar

Barclay, A.N., Brown, M.H., Law, S.K., McKnight, A.J., Tomlinson, M.G., and van der Merwe, P.A. (eds): *The Leukocyte Antigen Factsbook,* 2nd ed. London, Academic Press, 1997.

Brummendorf, T., and Lemmon, V.: **Immunoglobulin superfamily receptors: cis-interactions, intracellular adapters and alternative splicing regulate adhesion.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, **13**:611–618.

Marchalonis, J.J., Jensen, I., and Schluter, S.F.: **Structural, antigenic and evolutionary analyses of immunoglobulins and T cell receptors.** *J. Mol. Recog.* 2002, **15**:260–271.

Ramsland, P.A., and Farrugia, W.: **Crystal structures of human antibodies: a detailed and unfinished tapestry of immunoglobulin gene products.** *J. Mol. Recog.* 2002, **15**:248–259.

3-6 Regiones localizadas de secuencia hipervariable forman el sitio de unión a antígenos

Chitarra, V., Alzari, P.M., Bentley, G.A., Bhat, T.N., Eisele, J.L., Houdusse, A., Lescar, J., Souchon, H., and Poljak, R.J.: **Three-dimensional structure of a heteroclitic antigen-antibody cross-reaction complex.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:7711–7715.

Decanniere, K., Muyldermans, S., and Wyns, L.: **Canonical antigen-binding loop structures in immunoglobulins: more structures, more canonical classes?** *J. Mol. Biol.* 2000, **300**:83–91.

Gilliland, L.K., Norris, N.A., Marquardt, H., Tsu, T.T., Hayden, M.S., Neubauer, M.G., Yelton, D.E., Mittler, R.S., and Ledbetter, J.A.: **Rapid and reliable cloning of antibody variable regions and generation of recombinant single-chain antibody fragments.** *Tissue Antigens* 1996, **47**:1–20.

Johnson, G., and Wu, T.T.: **Kabat Database and its applications: 30 years after the first variability plot.** *Nucleic Acids Res.* 2000, **28**:214–218.

Wu, T.T., and Kabat, E.A.: **An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity.** *J. Exp. Med.* 1970, **132**:211–250.

Xu, J., Deng, Q., Chen, J., Houk, K.N., Bartek, J., Hilvert, D., and Wilson, I.A.: **Evolution of shape complementarity and catalytic efficiency from a primordial antibody template.** *Science* 1999, **286**:2345–2348.

3-7 Los anticuerpos se unen a antígenos por medio de contactos con aminoácidos en CDR, pero los detalles de la unión dependen del tamaño y la forma del antígeno

y

3-8 Los anticuerpos se unen a formas conformacionales sobre la superficie de antígenos

Ban, N., Day, J., Wang, X., Ferrone, S., and McPherson, A.: **Crystal structure of an anti-anti-idiotype shows it to be self-complementary.** *J. Mol. Biol.* 1996, **255**:617–627.

Davies, D.R., and Cohen, G.H.: **Interactions of protein antigens with antibodies.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, 93:7–12.

Decanniere, K., Desmyter, A., Lauwereys, M., Ghahroudi, M.A., Muyldermans, S., and Wyns, L.: **A single-domain antibody fragment in complex with RNase A: non-canonical loop structures and nanomolar affinity using two CDR loops.** *Structure Fold. Des.* 1999, **7**:361–370.

Padlan, E.A.: **Anatomy of the antibody molecule. Mol.** *Immunol.* 1994, **31**:169–217.

Saphire, E.O., Parren, P.W., Pantophlet, R., Zwick, M.B., Morris, G.M., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Stanfield, R.L., Burton, D.R., and Wilson, I.A.: **Crystal structure of a neutralizing human IGG against HIV-1: a template for vaccine design.** *Science* 2001, **293**:1155–1159.

Stanfield, R.L., and Wilson, I.A.: **Protein–peptide interactions.** *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1995, 5:103–113.

Tanner, J.J., Komissarov, A.A., and Deutscher, S.L.: **Crystal structure of an antigen-binding fragment bound to single-stranded DNA.** *J. Mol. Biol.* 2001, **314**:807–822.

Wilson, I.A., and Stanfield, R.L.: **Antibody–antigen interactions: new structures and new conformational changes.** *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1994, **4**:857-867.

3-9 Las interacciones antígenos-anticuerpos comprenden diversas fuerzas

Braden, B.C., and Poljak, R.J.: **Structural features of the reactions between antibodies and protein antigens.** *FASEB J.* 1995, **9**:9–16.

Braden, B.C., Goldman, E.R., Mariuzza, R.A., and Poljak, R.J.: **Anatomy of an antibody molecule: structure, kinetics, thermodynamics and mutational studies of the antilysozyme antibody D1.3.** *Immunol. Rev.* 1998, **163**:45–57.

Ros, R., Schwesinger, F., Anselmetti, D., Kubon, M., Schäfer, R., Plückthun, A., and Tiefenauer, L.: **Antigen binding forces of individually addressed single-chain Fv antibody molecules.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:7402–7405.

3-10 Los receptores de células T son similares a los fragmento Fab de inmunoglobulina

Al-Lazikani, B., Lesk, A.M., and Chothia, C.: **Canonical structures for the hypervariable regions of T cell αβ receptors.** *J. Mol. Biol.* 2000, 295:979–995.

Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Brooks, A.G., Purcell, A.W., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **The 1.5 Å crystal structure of a highly selected antiviral T cell receptor provides evidence for a structural basis of immunodominance.** *Structure (Camb.)* 2002, 10:1521–1532.

Machius, M., Cianga, P., Deisenhofer, J., and Ward, E.S.: **Crystal structure of a T cell receptor Va11 (AV11S5) domain: new canonical forms for the first and second complementarity determining regions.** *J. Mol. Biol.* 2001, **310**:689–698.

3-11 Los receptores de células T reconocen antígenos en forma de un complejo de un péptido extraño unido a una molécula del MHC

Baker, B.M., Gagnon, S.J., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Conversion of a T cell antagonist into an agonist by repairing a defect in the TCR/peptide/MHC interface: implications for TCR signaling.** *Immunity* 2000, **13**:475–484.

Davis, M.M., Boniface, J.J., Reich, Z., Lyons, D., Hampl, J., Arden, B., and Chien, Y.: **Ligand recognition by αβ T cell receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:523–544.

Hennecke, J., and Wiley, D.C.: **Structure of a complex of the human ab T cell receptor (TCR) HA1.7, influenza hemagglutinin peptide, and major histocompatibility complex class II molecule, HLA-DR4 (DRA*0101 and DRB1*0401): insight into TCR cross-restriction and alloreactivity.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:571–581.

Hennecke, J., Carfi, A., and Wiley, D.C.: **Structure of a covalently stabilized complex of a human ab T-cell receptor, influenza HA peptide and MHC class II molecule, HLA-DR1.** *EMBO J.* 2000, 19:5611–5624.

Luz, J.G., Huang, M., Garcia, K.C., Rudolph, M.G., Apostolopoulos, V., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural comparison of allogeneic and syngeneic T cell receptor–peptide–major histocompatibility complex complexes: a buried alloreactive mutation subtly alters peptide presentation substantially increasing V_β interactions.** *J. Exp. Med.* 2002, 195:1175–1186.

3-12 Hay dos clases de moléculas del MHC con distinta composición de subunidad pero con estructuras tridimensionales similares

y

3-13 Los péptidos se unen de manera estable a moléculas del MHC, y también ayudan a estabilizar a la molécula del MHC sobre la superficie celular

Bouvier, M.: **Accessory proteins and the assembly of human class I MHC molecules: a molecular and structural perspective.** Mol. Immunol. 2003, **39**:697–706.

Dessen, A., Lawrence, C.M., Cupo, S., Zaller, D.M., and Wiley, D.C.: **X-ray crystal structure of HLA-DR4 (DRA*0101, DRB1*0401) complexed with a peptide from human collagen II.** *Immunity* 1997, **7**:473–481.

Fremont, D.H., Hendrickson, W.A., Marrack, P., and Kappler, J.: **Structures of an MHC class II molecule with covalently bound single peptides.** *Science* 1996, 272:1001–1004.

Fremont, D.H., Matsumura, M., Stura, E.A., Peterson, P.A. and Wilson, I.A.: **Crystal structures of two viral peptides in complex with murine MHC class 1 H-$2K^b$.** *Science* 1992, 257:919–927.

Fremont, D.H., Monnaie, D., Nelson, C.A., Hendrickson, W.A., and Unanue, E.R.: **Crystal structure of I-Ak in complex with a dominant epitope of lysozyme.** *Immunity* 1998, **8**:305–317.

Macdonald, W.A., Purcell, A.W., Mifsud, N.A., Ely, L.K., Williams, D.S., Chang, L., Gorman, J.J., Clements, C.S., Kjer-Nielsen, L., Koelle, D.M., Burrows, S.R., Tait, B.D., Holdsworth, R., Brooks, A.G., Lovrecz, G.O., Lu, L., Rossjohn, J., and McCluskey, J.: **A naturally selected dimorphism within the HLA-B44 supertype alters class I structure, peptide repertoire, and T cell recognition.** *J. Exp. Med.* 2003, **198**:679–691.

Zhu, Y., Rudensky, A.Y., Corper, A.L., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Crystal structure of MHC class II I-Ab in complex with a human CLIP peptide: prediction of an I-Ab peptide-binding motif.** *J. Mol. Biol.* 2003, **326**:1157–1174.

3-14 Las moléculas del MHC de clase I se unen a péptidos cortos de 8 a 10 aminoácidos por ambos extremos

Bouvier, M., and Wiley, D.C.: **Importance of peptide amino and carboxyl termini to the stability of MHC class I molecules.** *Science* 1994, **265**:398–402.

Govindarajan, K.R., Kangueane, P., Tan, T.W., and Ranganathan, S.: **MPID: MHC-Peptide Interaction Database for sequence–structure–function information on peptides binding to MHC molecules.** *Bioinformatics* 2003, **19**:309–310.

Saveanu, L., Fruci, D., and van Endert, P.: **Beyond the proteasome: trimming, degradation and generation of MHC class I ligands by auxiliary proteases.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:203–215.

Weiss, G.A., Collins, E.J., Garboczi, D.N., Wiley, D.C., and Schreiber, S.L.: **A tricyclic ring system replaces the variable regions of peptides presented by three alleles of human MHC class I molecules.** *Chem. Biol.* 1995, **2**:401–407.

3-15 La longitud de los péptidos unidos por moléculas del MHC de clase II no está constreñida

Conant, S.B., and Swanborg, R.H.: **MHC class II peptide flanking residues of exogenous antigens influence recognition by autoreactive T cells.** *Autoimmun. Rev.* 2003, **2**:8–12.

Guan, P., Doytchinova, I.A., Zygouri, C., and Flower, D.R.: **MHCPred: a server for quantitative prediction of peptide-MHC binding.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:3621–3624.

Lippolis, J.D., White, F.M., Marto, J.A., Luckey, C.J., Bullock, T.N., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., and Engelhard, V.H.: **Analysis of MHC class II antigen processing by quantitation of peptides that constitute nested sets.** *J. Immunol.* 2002, **169**:5089–5097.

Park, J.H., Lee, Y.J., Kim, K.L., and Cho, E.W.: **Selective isolation and identification of HLA-DR-associated naturally processed and presented epitope peptides.** *Immunol. Invest.* 2003, **32**:155–169.

Rammensee, H.G.: **Chemistry of peptides associated with MHC class I and class II molecules.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:85–96.

Rudensky, A.Y., Preston-Hurlburt, P., Hong, S.C., Barlow, A., and Janeway, C.A., Jr.: **Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules.** *Nature* 1991, **353**:622.

Sercarz, E.E., and Maverakis, E.: **MHC-guided processing: binding of large antigen fragments.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:621–629.

Sinnathamby, G., and Eisenlohr, L.C.: **Presentation by recycling MHC class II molecules of an influenza hemagglutinin-derived epitope that is revealed in the early endosome by acidification.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3504–3513.

3-16 Las estructuras cristalinas de varios complejos de péptido:MHC: receptores de células T muestran una orientación de los mismos receptores similar sobre el complejo de péptido:MHC

Buslepp, J., Wang, H., Biddison, W.E., Appella, E., and Collins, E.J.: **A correlation between TCR $V\alpha$ docking on MHC and CD8 dependence: implications for T cell selection.** *Immunity* 2003, 19:595–606.

Ding, Y.H., Smith, K.J., Garboczi, D.N., Utz, U., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Two human T cell receptors bind in a similar diagonal mode to the HLA-A2/Tax peptide complex using different TCR amino acids.** *Immunity* 1998, 8:403–411.

Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Purcell, A.W., Brooks, A.G., Whisstock, J.C., Burrows, S.R., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **A structural basis for the selection of dominant ab T cell receptors in antiviral immunity.** *Immunity* 2003, **18**:53–64.

Garcia, K.C., Degano, M., Pease, L.R., Huang, M., Peterson, P.A., Leyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen.** *Science* 1998, **279**:1166–1172.

Sant'Angelo, D.B., Waterbury, G., Preston-Hurlburt, P., Yoon, S.T., Medzhitov, R., Hong, S.C., and Janeway, C.A., Jr.: **The specificity and orientation of a TCR to its peptide-MHC class II ligands.** *Immunity* 1996, **4**:367–376.

Reiser, J.B., Darnault, C., Gregoire, C., Mosser, T., Mazza, G., Kearney, A., van der Merwe, P.A., Fontecilla-Camps, J.C., Housset, D., and Malissen, B.: **CDR3 loop flexibility contributes to the degeneracy of TCR recognition.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:241–247.

Teng, M.K., Smolyar, A., Tse, A.G.D., Liu, J.H., Liu, J., Hussey, R.E., Nathenson, S.G., Chang, H.C., Reinherz, E.L., and Wang, J.H.: **Identification of a common docking topology with substantial variation among different TCR–MHC–peptide complexes.** *Curr. Biol.* 1998, **8**:409–412.

3-17 Las proteínas de superficie celular CD4 y CD8 de células T son necesarias para hacer una respuesta eficaz a antígenos

Gao, G.F., Tormo, J., Gerth, U.C., Wyer, J.R., McMichael, A.J., Stuart, D.I., Bell, J.I., Jones, E.Y., and Jakobsen, B.Y.: **Crystal structure of the complex between human CD8αα and HLA-A2.** *Nature* 1997, **387**:630–634.

Gaspar, R., Jr., Bagossi, P., Bene, L., Matko, J., Szollosi, J., Tozser, J., Fesus, L., Waldmann, T.A., and Damjanovich, S.: **Clustering of class I HLA oligomers with CD8 and TCR: three-dimensional models based on fluorescence resonance energy transfer and crystallographic data.** *J. Immunol.* 2001, **166**:5078–5086.

Kim, P.W., Sun, Z.Y., Blacklow, S.C., Wagner, G., and Eck, M.J.: **A zinc clasp structure tethers Lck to T cell coreceptors CD4 and CD8.** *Science* 2003, **301**:1725–1728.

Moldovan, M.C., Yachou, A., Levesque, K., Wu, H., Hendrickson, W.A., Cohen, E. A., and Sekaly, R.P.: **CD4 dimers constitute the functional component required for T-cell activation.** *J. Immunol.* 2002, 169:6261–6268.

Wang, J.H., and Reinherz, E.L.: **Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1039–1049.

Wu, H., Kwong, P.D., and Hendrickson, W.A.: Dimeric association and segmental variability in the structure of human CD4. *Nature* 1997, 387:527–530.

Zamoyska, R.: **CD4 and CD8: modulators of T cell receptor recognition of antigen and of immune responses?** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:82–86.

3-18 Las dos clases de moléculas del MHC se expresan de manera diferente sobre células

Steimle, V., Siegrist, C.A., Mottet, A., Lisowska-Grospierre, B., and Mach, B.: **Regulation of MHC class II expression by interferon-g mediated by the transactivator gene CIITA.** *Science* 1994, **265**:106–109.

3-19 Un subgrupo diferente de células T porta un receptor alternativo formado de cadenas γ y δ

Allison, T.J., and Garboczi, D.N.: **Structure of gd T cell receptors and their recognition of non-peptide antigens.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1051–1061.

Allison, T.J., Winter, C.C., Fournie, J.J., Bonneville, M., and Garboczi, D.N.: **Structure of a human gd T-cell antigen receptor.** *Nature* 2001, 411:820–824.

Carding, S.R., and Egan, P.J.: **γδ T cells: functional plasticity and heterogeneity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:336–345.

Das, H., Wang, L., Kamath, A., and Bukowski, J.F.: **$V_{\gamma}2V_{\delta}2$ T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates.** *Blood* 2001, **98**:1616–1618.

Wilson, I.A., and Stanfield, R.L.: **Unraveling the mysteries of γδ T cell recognition.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:579–581.

Wu, J., Groh, V., and Spies, T.: **T cell antigen receptor engagement and specificity in the recognition of stress-inducible MHC class I-related chains by human epithelial γ δ T cells.** *J. Immunol.* 2002, **169**:1236–1240.

Generación de receptores de antígenos de los linfocitos

4

Los receptores de antígenos de los linfocitos, en forma de inmunoglobulinas sobre las células B y de receptores de células T en las células del mismo nombre, son el medio por el cual los linfocitos detectan la presencia de antígenos en su ambiente. Cada linfocito porta muchas copias de un solo receptor con un sitio de unión a un antígeno único, que determina los antígenos a los cuales el linfocito puede unirse. Dado que cada persona posee miles de millones de linfocitos, estas células en conjunto permiten que haya respuesta a una gran variedad de antígenos. La amplia gama de especificidades antigénicas en el repertorio de receptores de antígenos se debe a la variación de la secuencia de aminoácidos del sitio de unión al antígeno, que está formado por las regiones variables (V) de las cadenas de proteína del receptor. En cada cadena, la región V está enlazada a una región constante (C) invariable que proporciona funciones efectoras o de emisión de señales.

Dada la importancia de un repertorio diverso de receptores de linfocitos en la defensa contra las infecciones, no es sorprendente que un mecanismo genético complejo y equilibrado haya evolucionado para generar estas proteínas tan variables. Cada variante de cadena de receptor no se puede codificar por completo en el genoma, dado que esto requeriría un número de genes que codificaran receptores de antígenos mayor que el número de genes que hay en todo el genoma. En cambio, se observa que las regiones V de las cadenas de receptor están codificadas en varias piezas, los llamados segmentos génicos. Éstos se ensamblan en el linfocito en desarrollo mediante recombinación de DNA somático para formar una secuencia de región V completa, un mecanismo conocido en general como **reordenamiento génico**. Una secuencia de región V ensamblada por completo está formada por dos o tres tipos de segmento génico, cada uno de los cuales está presente en múltiples copias en el genoma de la línea germinal. La selección de un segmento génico de cada tipo durante el reordenamiento ocurre de manera aleatoria y el gran número de posibles combinaciones explica gran parte de la diversidad del repertorio de receptores.

En la primera parte de este capítulo se describen los reordenamientos de los genes intracromosómicos que generan el repertorio primario de regiones V de genes que codifican inmunoglobulinas y receptores de células T. El mecanismo de reordenamiento génico es igual en las células B y en las T, y es probable que su evolución haya sido crucial para la evolución del sistema inmunitario adaptativo de los vertebrados. Los receptores de antígenos expresados después de estos reordenamientos primarios proporcionan el repertorio de diversas especificidades antigénicas de células B y T indiferenciadas.

Las inmunoglobulinas pueden sintetizarse como receptores transmembrana o como anticuerpos secretados, al contrario de los receptores de las células T, que sólo existen como receptores transmembrana. En la segunda parte del capítulo se verá cómo se logra la transición desde la producción de inmunoglobulinas transmembrana por células B activadas hasta la producción de anticuerpos secretados por células plasmáticas. Las regiones C de los anticuerpos tienen importantes funciones efectoras en una respuesta inmunitaria, y aquí también se consideran con brevedad los distintos tipos de regiones C de los anticuerpos y sus propiedades, tema que se retoma con mayor detalle en el capítulo 9.

En la última parte del capítulo se consideran tres clases de modificaciones secundarias que pueden tener lugar en genes reordenados que codifican inmunoglobulinas en las células B, pero que no ocurren en las T. Todas éstas proporcionan una mayor diversidad en el repertorio de anticuerpos que ayuda a hacer su respuesta más eficaz con el tiempo. Una es un proceso conocido como hipermutación somática, que introduce mutaciones puntuales en las regiones V de genes codificadores de inmunoglobulinas reordenados en células B activadas, lo que produce algunas variantes que se unen con mayor fuerza al antígeno. La segunda es una modificación llamada conversión de genes, que en algunas especies tiene una función más importante que la diversidad combinacional en la variación de regiones V reordenadas durante el desarrollo de células B inmaduras. La tercera modificación es la expresión secuencial, limitada pero importante desde el punto de vista funcional, de diferentes regiones C de inmunoglobulina en células B activadas por medio de un proceso llamado cambio de clase, que permite la producción de anticuerpos que tienen la misma especificidad de antígeno pero diferentes propiedades funcionales.

Reordenamiento primario de genes codificadores de inmunoglobulinas

Casi cualquier sustancia puede ser la diana de una respuesta de anticuerpos y la respuesta a incluso un solo epítopo comprende muchos anticuerpos diferentes, cada uno con una especificidad sutilmente desigual para el epítopo y una **afinidad**, o fuerza de unión, única. El número total de especificidades de anticuerpo disponibles para un individuo se conoce como el **repertorio de anticuerpos** o **repertorio de inmunoglobulinas**, que en los seres humanos es de al menos 10^{11}. Sin embargo, el número de especificidades de anticuerpo presentes en un momento dado lo limitan el número total de células B de un individuo y los encuentros previos de cada individuo con antígenos.

Antes de que fuera posible examinar de manera directa los genes que codifican inmunoglobulinas, había dos hipótesis principales para el origen de esta diversidad. La **teoría de la línea germinal** sostenía que hay un gen separado para cada cadena de inmunoglobulina diferente y que el repertorio de anticuerpos es en su mayor parte hereditario. Por otra parte, las **teorías de la diversificación somática** propusieron que el repertorio observado se genera a partir de un número limitado de secuencias de región V heredadas que experimentan alteraciones dentro de las células B durante el lapso de vida de un individuo. La clonación de los genes que codifican inmunoglobulinas reveló que elementos de ambas teorías eran correctos y que la secuencia de DNA que codifica cada región se genera por reordenamientos de un grupo relativamente pequeño de segmentos génicos heredados. La diversidad aumenta más mediante el proceso de hipermutación somática en células B activadas maduras. De este modo, la teoría de la diversificación somática era en esencia correcta, aunque el concepto de múltiples líneas germinales comprendido en la teoría de la línea germinal también resultó ser cierto.

4-1 Los genes que codifican inmunoglobulinas se reordenan en las células productoras de anticuerpos

En células no linfoides, los segmentos génicos que codifican la mayor parte de la región V de una cadena de inmunoglobulina están a una distancia considerable de la secuencia que codifica la región C. Empero, en los linfocitos B maduros, la secuencia de la región V ensamblada yace mucho más cerca de la región C, como consecuencia de reordenamiento de genes. La reorganización dentro de los genes que codifican inmunoglobulinas se descubrió originalmente hace unos 30 años, cuando las técnicas de análisis mediante enzimas de restricción hicieron posible por vez primera estudiar la organización de dichos genes tanto en células B como en células no linfoides. En estos procedimientos, el DNA cromosómico se corta primero con una enzima de restricción y los fragmentos que contienen secuencias particulares

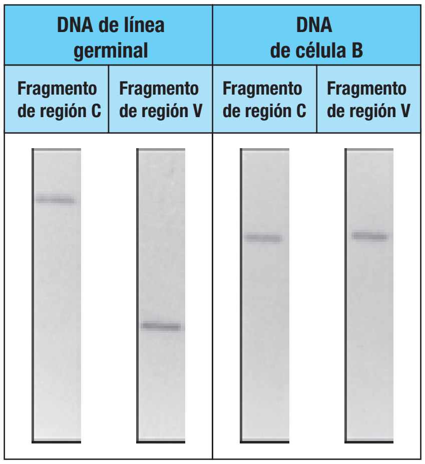


Fig. 4-1. Los genes de inmunoglobulina se reordenan en las células B. En los experimentos originales efectuados por Hozumi y Tonegawa, el tamaño de los fragmentos de DNA se determinó al medir la hibridación de sondas radiomarcadas con fragmentos de restricción aislados a partir de cortes de gel después de la electroforesis. Más tarde, la hibridación de Southern (en la cual los fragmentos sometidos a electroforesis se transfieren a una membrana de nitrocelulosa) se convirtió en la mejor técnica. Las dos fotografías de la izquierda (DNA de línea germinal) muestran una hibridación de Southern de una molécula de DNA de células no linfoides de una persona normal, digerida con enzimas de restricción. Las localizaciones de las secuencias de DNA de inmunoglobulina se identifican por medio de hibridación con sondas de las regiones V y C. Éstas se encuentran en fragmentos de DNA separados en el DNA no linfoide. Las dos fotografías de la derecha (DNA de célula B) son del mismo DNA digerido con enzimas de restricción de linfocitos de sangre periférica de un paciente con leucemia linfocítica crónica (cap. 7), en el cual una sola clona de células B está muy expandida. Las células B malignas expresan la región V a partir de la cual se obtuvo la sonda de la misma región y, debido a su predominio en la población de células, puede detectarse este reordenamiento único. En este DNA, las regiones V y C se encuentran en el mismo fragmento, que tiene un tamaño diferente al de los fragmentos de línea germinal de la región C o de la V. Aun cuando no se muestra en esta figura, una población de linfocitos B normales tiene muchos genes reordenados diferentes, de manera que se obtendría un arrastre de bandas de fragmentos de DNA de diferentes tamaños, que no son visibles como una banda nítida. Fotografías cortesía de S. Wagner y L. Luzzatto.

de las regiones V y C se identifican por medio de hibridación con sondas de DNA radiomarcadas específicas para las secuencias de DNA relevantes. En el DNA de la línea germinal de células no linfoides, las secuencias de las regiones V y C están en fragmentos de DNA separados, pero en el DNA proveniente de una célula B productora de anticuerpos están en el mismo segmento, lo que muestra que ha ocurrido un reordenamiento del DNA. En la figura 4-1 se muestra un experimento típico.

Este experimento simple mostró que los segmentos de DNA genómico ubicados dentro de los genes que codifican inmunoglobulinas están reordenados en células del linaje de linfocitos B, pero no en otras células. Este proceso de reordenamiento se conoce como **recombinación somática**, para distinguirlo de la recombinación meiótica que tiene lugar durante la producción de gametos.

4-2 Los genes completos que codifican una región variable se generan mediante la recombinación somática de segmentos génicos separados

La región V, o dominio V, de una cadena pesada, o de una ligera, de inmunoglobulina es codificada por más de un segmento génico. En el caso de la cadena ligera, el dominio V es codificado por dos segmentos de DNA separados. El primero codifica los primeros 95 a 101 aminoácidos, la mayor parte del dominio, y se llama **segmento génico V** o **variable**. El segundo codifica el resto del dominio (hasta 13 aminoácidos) y se llama **segmento génico J** o **de unión**.

Los reordenamientos que producen un gen de cadena ligera de inmunoglobulina completo se muestran en la figura 4-2 (panel central). La unión de un segmento génico V con uno J crea un exón que codifica la región V de la cadena ligera completa. En el DNA no reordenado, los segmentos génicos V están localizados relativamente lejos de la región C. Sin embargo, los segmentos génicos J están localizados cerca de la región C y la unión de un segmento génico V a uno J también acerca al primero a una secuencia de la región C. El segmento génico J de la región V reordenada está separado de una secuencia de la región C sólo por un intrón corto. En el experimento que se muestra en la figura 4-1, el fragmento de DNA de línea germinal identificado por medio de la sonda de la región V contiene el segmento génico V, y el identificado por la sonda de la región C en realidad contiene el segmento génico J y la secuencia de la región C. Para hacer un RNA mensajero de cadena ligera de inmunoglobulina completo, el exón de la región V se une a la secuencia de la región C mediante corte y empalme de RNA después de la transcripción (fig. 4-2).

Una región V de cadena pesada se codifica en tres segmentos génicos. Además de los segmentos génicos V y J (denotados V_H y J_H para distinguirlos de las

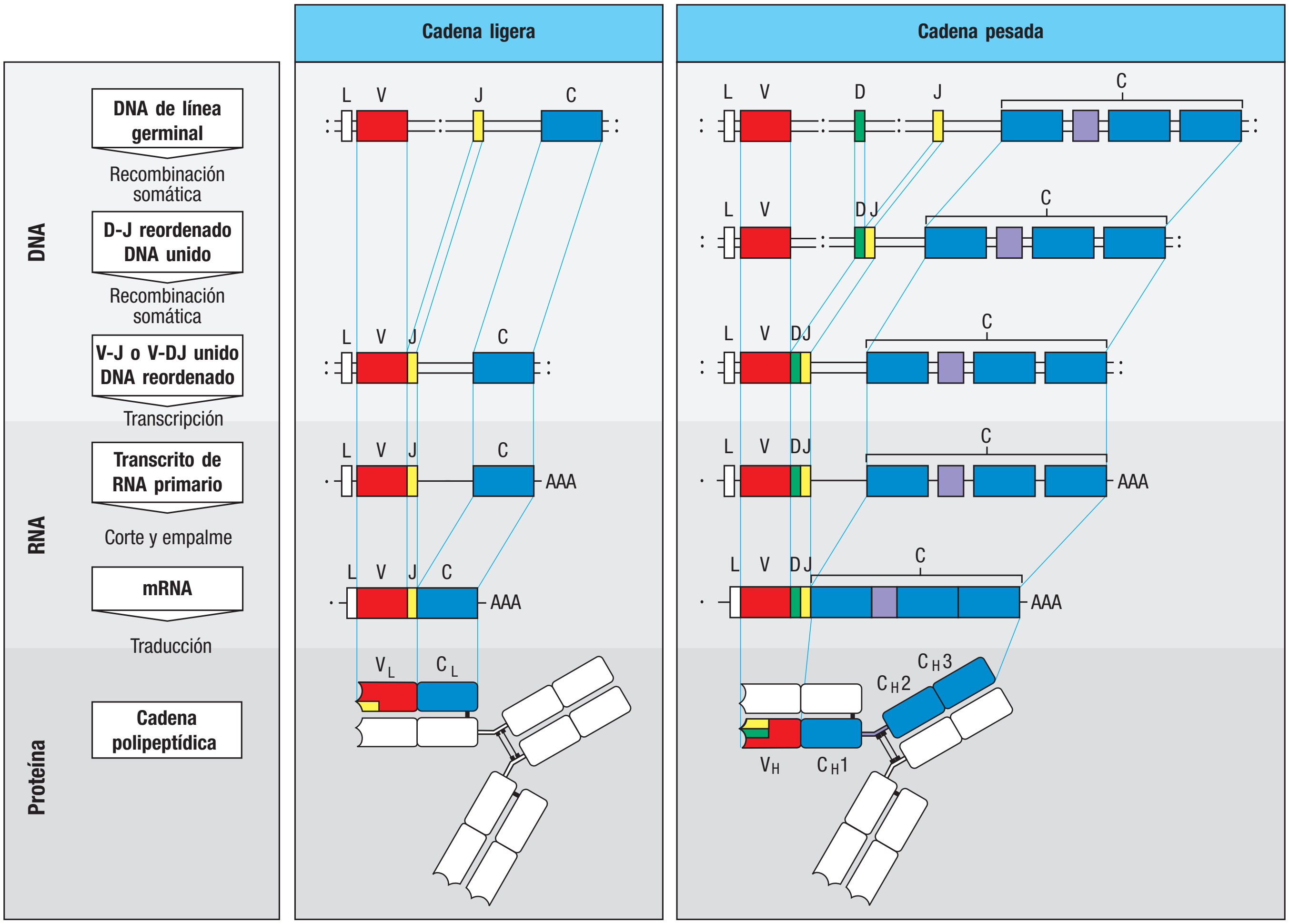

Cadena ligera
Cadena pesada
DNA
RNA
Proteína
DNA de línea germinal
Recombinación somática
D-J reordenado DNA unido
Recombinación somática
V-J o V-DJ unido DNA reordenado
Transcripción
Transcrito de RNA primario
Corte y empalme
mRNA
Traducción
Cadena polipeptídica
L
V
J
C
D
DJ
AAA
V_L
C_L
V_H
C_H1
C_H2
C_H3

Fig. 4-2. Los genes de la región V se construyen a partir de segmentos génicos. Los genes de la región V de la cadena ligera se construyen a partir de dos segmentos (panel central). Un segmento génico variable (V) y uno de unión (J) en el DNA genómico se unen para formar un exón de región V de cadena ligera completo. Las cadenas de inmunoglobulina son proteínas extracelulares, y el segmento génico V es precedido por un exón que codifica un péptido líder (L), que dirige la proteína hacia las vías secretoras de la célula y después se divide. La región C de la cadena ligera está codificada en un exón separado y se une al exón de la región V mediante el corte y empalme del RNA de la cadena ligera para eliminar los intrones L a V y J a C. Las regiones V de la cadena pesada están construidas a partir de tres segmentos génicos (panel derecho). En primer lugar, los segmentos génicos de diversidad (D) y J se unen, después el segmento génico V se une a la secuencia DJ combinada, lo que forma un exón V_H completo. Un gen de la región C de la cadena pesada es codificado por varios exones. Los exones de la región C, junto con la secuencia líder, se empalman a la secuencia del dominio V durante el procesamiento del transcrito de RNA de la cadena pesada. La secuencia líder se elimina después de la traducción y se forman los enlaces disulfuro que enlazan las cadenas polipeptídicas. La región bisagra se muestra en color púrpura.

cadenas ligeras V_L y J_L) hay un tercero llamado el **segmento génico D_H** o **de diversidad**, que yace entre los segmentos génicos V_H y J_H. El proceso de recombinación que genera una región V de cadena pesada completa se muestra en la figura 4-2 (panel derecho), y ocurre en dos etapas separadas. En la primera, un segmento génico D_H se une a uno J_H; después un segmento génico V_H se reordena hacia DJ_H para formar un exón de la región V_H completo. Al igual que con los genes que codifican la cadena ligera, el corte y empalme del RNA une la secuencia de la región V ensamblada al gen que codifica la región C adyacente.

4-3 En cada locus de inmunoglobulina hay múltiples segmentos génicos V contiguos

En aras de la sencillez se ha comentado la formación de una secuencia de región V completa como si hubiera sólo una copia única de cada segmento génico. De hecho, en el DNA de la línea germinal hay múltiples copias de todos los segmentos génicos. Es la selección aleatoria de sólo un segmento génico de cada tipo lo que hace posible la gran diversidad de regiones V entre inmunoglobulinas. En la figura 4-3 se muestran los números de segmentos génicos funcionales de cada tipo en el genoma humano, determinados por clonación y secuenciación de genes. No todos los segmentos génicos descubiertos son funcionales, puesto que una proporción ha acumulado mutaciones que evitan que codifiquen proteínas funcionales. Éstos se denominan “seudogenes”. Dado que en el DNA de la línea germinal hay muchos segmentos génicos V, D y J, ninguno es esencial. Esto reduce la presión evolutiva sobre cada segmento génico para permanecer intacto y ha originado un número relativamente grande de seudogenes. Dado que algunos de éstos pueden experimentar reordenamiento de la misma manera que un segmento génico normal, una proporción importante de reorganizaciones incorpora un seudogén y por lo tanto será no funcional.

En la sección 3-1 se mencionó que hay tres grupos de cadenas de inmunoglobulina, las cadenas pesadas y dos tipos equivalentes de cadena ligera, las cadenas κ y las λ. Los segmentos de genes de inmunoglobulinas que forman cada una de estas cadenas están organizados en tres grupos o **loci genéticos** (los loci de cadena pesada, κ y λ) cada uno de los cuales puede ensamblar una secuencia de región V completa. Cada locus está en un cromosoma diferente y está organizado de modo un poco distinto, como se muestra en los loci humanos que aparecen en la figura 4-4. En el locus de la cadena ligera λ, localizado en el cromosoma 22, un grupo de segmentos génicos V_λ va seguido por cuatro conjuntos de segmentos génicos J_λ, cada uno enlazado a un gen C_λ único. En el locus de la cadena ligera κ, ubicado en el cromosoma 2, el grupo de segmentos génicos V_κ va seguido por un conjunto de segmentos génicos J_κ, y luego por un solo gen C_κ. La organización del locus de la cadena pesada, que se encuentra en el cromosoma 14, se asemeja a la del locus κ, con grupos separados de segmentos génicos V_H, D_H y J_H y de genes C_H. El locus de la cadena pesada difiere en un aspecto importante: en lugar de una región C única, contiene una serie de regiones C dispuestas una después de la otra, cada una de las cuales corresponde a un isotipo diferente. Las células B inicialmente expresan los isotipos de cadena pesada μ y δ (sección 3-1), lo cual se logra por medio del corte y empalme alternativo del mRNA y lleva a la expresión de las inmunoglobulinas IgM e IgD (sección 4-14). La expresión de otros isotipos, como γ (que produce IgG), ocurre en una etapa posterior mediante reordenamientos de DNA denominados cambios de clase (sección 4-20).

Número de segmentos génicos funcionales en loci de inmunoglobulina de ser humano

Segmento	Cadenas ligeras		Cadena pesada
	κ	λ	H
Variable (V)	40	30	40
Diversidad (D)	0	0	25
Unión (J)	5	4	6

Fig. 4-3. Número de segmentos génicos funcionales para las regiones V de las cadenas pesada y ligera humanas. Estos números derivan de la clonación y secuenciación exhaustivas del DNA de un individuo y excluyen todos los seudogenes (versiones mutadas y no funcionales de una secuencia génica). Como resultado del polimorfismo genético, los números no serán los mismos para todas las personas.

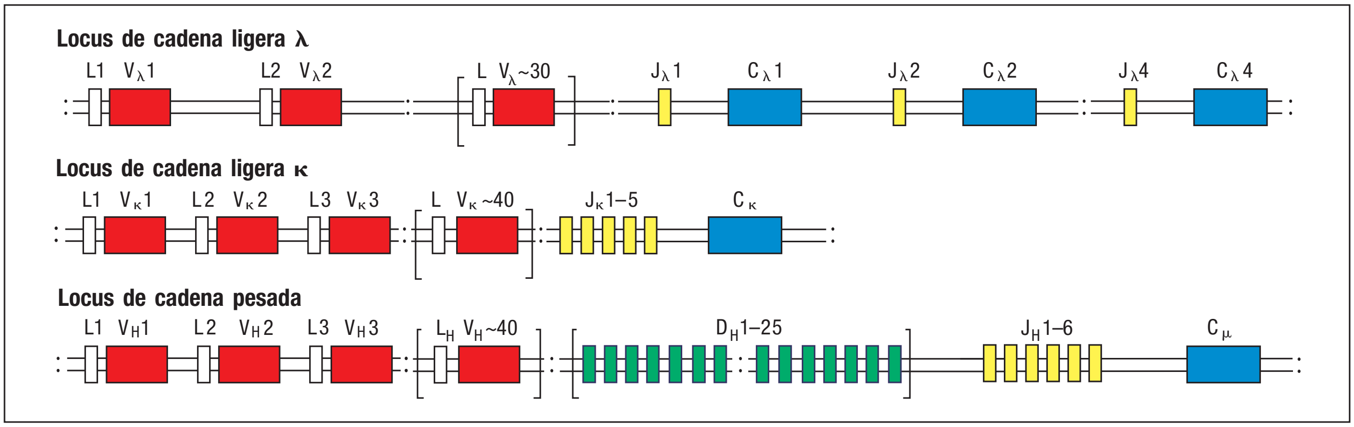


Fig. 4-4. Organización de línea germinal de los loci de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina en el genoma humano. El locus genético de la cadena ligera λ (cromosoma 22) tiene aproximadamente 30 segmentos génicos V_λ funcionales y cuatro pares de segmentos génicos J_λ, y genes C_λ funcionales. El locus κ (cromosoma 2) está organizado de un modo similar, con alrededor de 40 segmentos génicos V_κ funcionales acompañados por una agrupación de cinco segmentos génicos J_κ pero con un solo gen C_κ. En ~50% de los individuos, toda la agrupación de segmentos génicos V_κ ha experimentado un aumento por duplicación (que no se muestra en aras de la sencillez). El locus de la cadena pesada (cromosoma 14) tiene alrededor de 40 segmentos génicos V_H funcionales, y una agrupación de aproximadamente 25 segmentos D_H que yacen entre estos segmentos génicos V_H y seis segmentos génicos J_H. El locus de la cadena pesada también contiene una agrupación grande de genes C_H que se muestran en la figura 4-17. Por simplicidad, en este diagrama sólo se muestra un gen C_H individual sin ilustrar sus exones separados, se han omitido los seudogenes y todos los segmentos génicos V aparecen en la misma orientación. L, secuencia líder. Este diagrama no está a escala: la longitud total del locus de la cadena pesada tiene más de dos megabases (2 millones de bases), mientras que algunos de los segmentos génicos D sólo tienen seis bases de largo.

Los segmentos génicos V humanos pueden agruparse en familias en las cuales cada miembro comparte al menos el 80% de identidad de secuencia de DNA con los otros integrantes de la familia. Los segmentos génicos V tanto de la cadena pesada como de la cadena κ pueden subdividirse en siete familias, y hay ocho familias de segmentos génicos V_λ. Las familias pueden agruparse en clanes, formados por aquellas que se parecen más entre sí que a las de otros clanes. Los segmentos génicos V_H humanos se agrupan en tres clanes. Todos los segmentos génicos V_H identificados a partir de anfibios, reptiles y mamíferos también se clasifican dentro de los mismos tres clanes, lo cual sugiere que estos clanes existieron en un ancestro común de estos grupos de animales modernos. Así, los segmentos génicos V que se observan en la actualidad han surgido por una serie de duplicaciones y diversificación de genes durante el tiempo evolutivo.

4-4 El reordenamiento de los segmentos génicos V, D y J es guiado por secuencias de DNA flanqueadoras

Para que una inmunoglobulina o una cadena de receptor de célula T completa se exprese, los reordenamientos del DNA deben ocurrir en las ubicaciones correctas respecto a las regiones codificadoras del segmento génico V, D o J. Además, las uniones deben estar reguladas de tal manera que un segmento génico V se una a uno D o a uno J y no a otro V. Los reordenamientos de DNA son guiados por secuencias de DNA no codificadoras conservadas que se encuentran junto a los puntos en los que tiene lugar la recombinación llamada **secuencias de señal de recombinación (RSS)**, que constan de un bloque conservado de siete nucleótidos (el **heptámero** 5′CACAGTG3′) que siempre está junto a la secuencia codificadora, seguido por la región no conservada conocida como **espaciador**, que tiene 12 o 23 pares de bases (bp) de largo, al que le sigue un segundo bloque conservado de nueve nucleótidos (el **nonámero** 5′ACAAAAACC3′) (fig. 4-5). Los espaciadores varían en secuencia, pero sus longitudes conservadas corresponden a una (12 bp) o a dos vueltas (23 bp) de la doble hélice de DNA. Esto lleva las secuencias de heptámero y nonámero al mismo lado de la hélice de DNA, donde se pueden unir al complejo de proteínas que cataliza la recombinación. El motivo de secuencia de heptámero-espaciador-nonámero (la RSS) siempre se encuentra justo al lado de la secuencia codificadora de los segmentos génicos V, D o J. En circunstancias normales, la recombinación ocurre entre segmentos génicos localizados en el mismo cromosoma. Un segmento de gen flanqueado por una RSS con un espaciador de 12 bp por lo general sólo puede unirse a uno flanqueado por una RSS con un espaciador de 23 bp. Esto se conoce como la **regla 12/23**. De este modo, para la cadena pesada, un segmento génico D_H puede unirse a uno J_H, y uno V_H a uno D_H, pero los segmentos génicos V_H no pueden unirse de manera directa a los J_H, puesto que los segmentos génicos V_H y los J_H están flanqueados por espaciadores de 23 bp, y los segmentos génicos D_H tienen espaciadores de 12 bp a ambos lados (fig. 4-5).

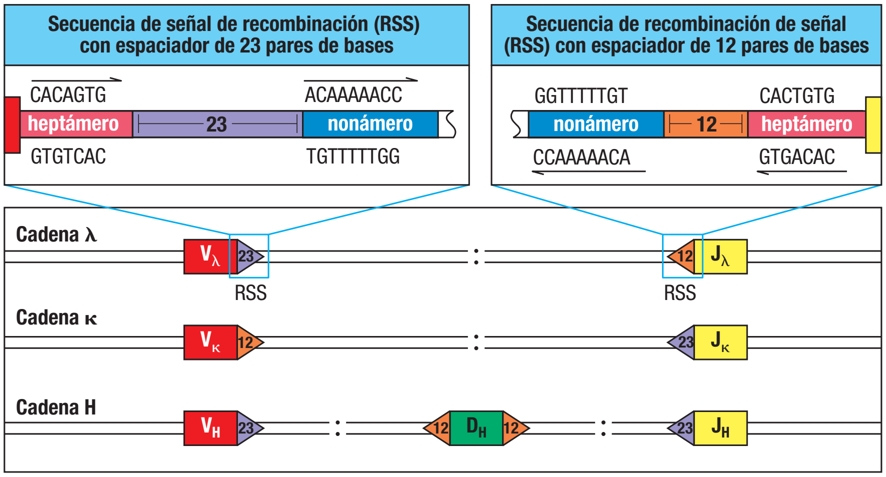


Fig. 4-5. Las secuencias de señal de recombinación son secuencias heptaméricas y nonaméricas conservadas que flanquean los segmentos génicos que codifican las regiones V, D, y J de las inmunoglobulinas. Las secuencias de señal de recombinación (RSS) están formadas por secuencias heptaméricas (CACAGTG) y nonaméricas (ACAAAAACC) separadas por nucleótidos de 12 bp o de ~23 bp. El motivo "heptámero-espaciador de 12 bp-nonámero" se describe aquí como una punta de flecha de color anaranjado; el motivo que incluye el espaciador de 23 bp está representado con una punta de flecha de color púrpura. La unión de segmentos génicos casi siempre involucra una RSS de 12 bp y una de 23 bp, la regla 12/23. Aquí se muestra el ordenamiento de las RSS en los segmentos génicos V (rojo), D (verde) y J (amarillo) de las cadenas pesada (H) y ligera (λ y κ) de inmunoglobulina. Nótese que de acuerdo con la regla 12/23, el ordenamiento de las RSS en los segmentos génicos de la cadena pesada de inmunoglobulina impide la unión directa de V con J.

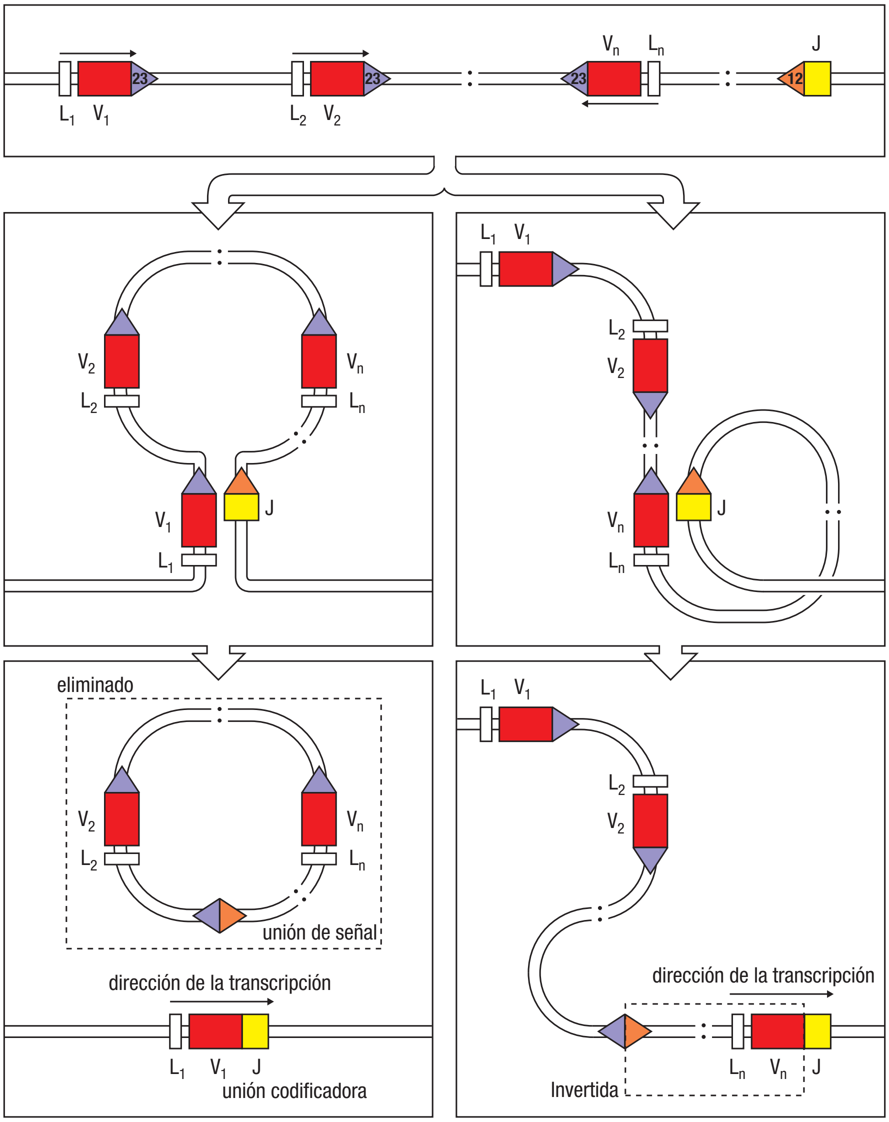


Fig. 4-6. Los segmentos génicos de la región V se unen por medio de recombinación. En cada evento de recombinación de la región V, las secuencias de señal de recombinación (RSS) que flanquean los segmentos génicos se juntan para permitir que ocurra la recombinación. Las RSS con espaciador de 12 bp se muestran en color anaranjado, y las RSS con espaciador de 23 bp, en púrpura. Para simplificar se ilustra la recombinación de un gen de cadena ligera; para un gen de cadena pesada, se requieren dos eventos de recombinación separados para generar una región V funcional. Casi siempre, los dos segmentos que experimentan reordenamiento (en este ejemplo los segmentos génicos V y J) están organizados en la misma orientación transcripcional en el cromosoma (paneles izquierdos) y la yuxtaposición de las RSS hace que el DNA interpuesto forme un lazo. La recombinación ocurre en los extremos de las secuencias heptaméricas de las RSS, lo que crea la llamada unión de señal y libera el DNA interpuesto en forma de un círculo cerrado. Después, la unión de los segmentos génicos V y J crea la unión codificadora en el DNA cromosómico. En otros casos, que se ilustran en los paneles de la derecha, los segmentos génicos V y J inicialmente están orientados en direcciones de transcripción opuestas. Unir las RSS en este caso requiere que el DNA forme un lazo más complejo. Unir los extremos de las dos secuencias heptaméricas resulta en la inversión e integración del DNA interpuesto en una nueva posición en el cromosoma. Una vez más, la unión de los segmentos V y J crea un exón de región V funcional.

Recuérdese que la región de unión a antígeno de una inmunoglobulina está formada por tres regiones hipervariables (sección 3-6). Las primeras dos, CDR1 y CDR2, están codificadas en el segmento génico V mismo. La tercera, CDR3, es codificada por la secuencia de DNA adicional que se crea por la unión de los segmentos génicos V y J para la cadena ligera y de los segmentos génicos V, D y J para la cadena pesada. La diversidad adicional en el repertorio de anticuerpos puede resultar de la generación de regiones CDR3 que parecen producirse por la unión de un segmento génico D a otro igual. Aunque es poco frecuente, dicha unión D-D parecería violar la regla 12/23, y no está claro de qué modo se generan estos reordenamientos raros. En los seres humanos, la unión D-D se encuentra en ~5% de los anticuerpos y es el principal mecanismo que explica los lazos de CDR3 inusualmente largos que se encuentran en algunas cadenas pesadas.

El mecanismo de reordenamiento de DNA es similar para los loci de cadena pesada y para los de cadena ligera, aunque sólo se necesita un evento de unión para generar un gen de cadena ligera, pero dos para un gen de cadena pesada. Cuando dos segmentos génicos están en la misma orientación en el DNA, el reordenamiento comprende la formación de lazos y la deleción del DNA entre ellos (fig. 4-6, paneles izquierdos). Pero si los segmentos génicos tienen orientaciones transcripcionales opuestas, el DNA interpuesto se retiene en el cromosoma en una orientación invertida (fig. 4-6, paneles derechos). Esta manera de recombinación es menos frecuente, pero explica cerca de la mitad de las uniones de V_κ a J_κ en seres humanos porque la orientación de la mitad de los segmentos génicos V_κ es opuesta a la de los J_κ.

4-5 La reacción que recombina segmentos génicos V, D y J involucra enzimas modificadoras de DNA tanto específicas para linfocitos como ubicuas

El mecanismo molecular de reordenamiento de la región V, o **recombinación V(D)J**, se ilustra en la figura 4-7. Las dos RSS se juntan por interacciones entre proteínas que reconocen de modo específico la longitud del espaciador y que por lo tanto cumplen con la regla 12/23 de la recombinación. A continuación, la molécula de DNA se rompe en dos lugares y se vuelve a unir en una configuración diferente. Los extremos de las secuencias heptaméricas se unen con precisión en una disposición cabeza a cabeza para formar una **unión de señal**; cuando los segmentos de unión están en orientación directa, la articulación de señal es una pieza circular de DNA extracromosómico (fig. 4-6, paneles izquierdos), que se pierde del genoma cuando la célula se divide. Los segmentos génicos V y J, que permanecen en el cromosoma, se unen para formar la **unión codificadora**. En el caso de reordenamiento por inversión (fig. 4-6, paneles derechos), la articulación de señal también se retiene dentro del cromosoma y la región de DNA ubicada entre el segmento génico V y la RSS del segmento génico J se invierte para formar la unión codificadora. El empalme de la unión codificadora es impreciso y en consecuencia genera mucha variabilidad adicional en la secuencia de la región V (véase más adelante).

El complejo de enzimas que actúan en conjunto para llevar a cabo la recombinación somática V(D)J se denomina **recombinasa V(D)J**. Los componentes específicos de linfocitos de la recombinasa se llaman **RAG-1** y **RAG-2**, y son codificados por dos genes activadores de recombinación, *RAG-1* y *RAG-2*. Este par de genes se expresa en linfocitos en desarrollo sólo mientras están ensamblando sus receptores de antígenos (cap. 7), y son esenciales para la recombinación V(D)J. De hecho, cuando los genes *RAG* se expresan juntos pueden conferir a células no linfoides, como los fibroblastos, la capacidad para reordenar segmentos exógenos de DNA que contienen las RSS apropiadas; es así como se descubrieron inicialmente RAG-1 y RAG-2.

Las otras proteínas en el complejo de recombinasa son principalmente proteínas modificadoras de DNA ubicuas que participan en la reparación de roturas de la doble cadena de DNA y en la modificación de los extremos de cadenas de DNA rotas. Una es **Ku**, un heterodímero (Ku70:Ku80); ésta forma un anillo alrededor del DNA y se une con fuerza a una subunidad catalítica de proteincinasa, DNA-PKcs, para formar la **proteincinasa dependiente de DNA (DNA-PK)**. Otra es la proteína **Artemis**, que tiene actividad nucleasa. Al final los extremos de DNA se unen por medio de la enzima **ligasa de DNA IV**, que forma un complejo con la proteína de reparación de DNA XRCC4.

La recombinación V(D)J es un proceso enzimático de múltiples pasos en el cual la primera reacción es una división (escisión) endonucleolítica que exige la actividad coordinada de ambas proteínas RAG. Al principio, dos complejos de proteínas RAG, cada uno de los cuales contiene RAG-1, RAG-2 y proteínas de cromatina del grupo de alta movilidad, reconocen y alinean las dos RSS que dirigen la reacción de división (fig. 4-7). Se cree que RAG-1 reconoce de manera específica el nonámero de la RSS. En esta etapa, la regla 12/23 se establece mediante mecanismos que aún no se comprenden con claridad. La actividad endonucleasa de los complejos de proteínas RAG, que se cree que reside en la proteína RAG-1, después hace dos cortes en una de las cadenas de DNA en los extremos 5′ de cada RSS unida, lo que deja un grupo 3′-OH libre en el extremo de cada segmento codificador. El grupo 3′-OH después ataca el enlace fosfodiéster en la otra cadena, lo que crea una "horquilla" de DNA en el extremo de la región codificadora del segmento géni-

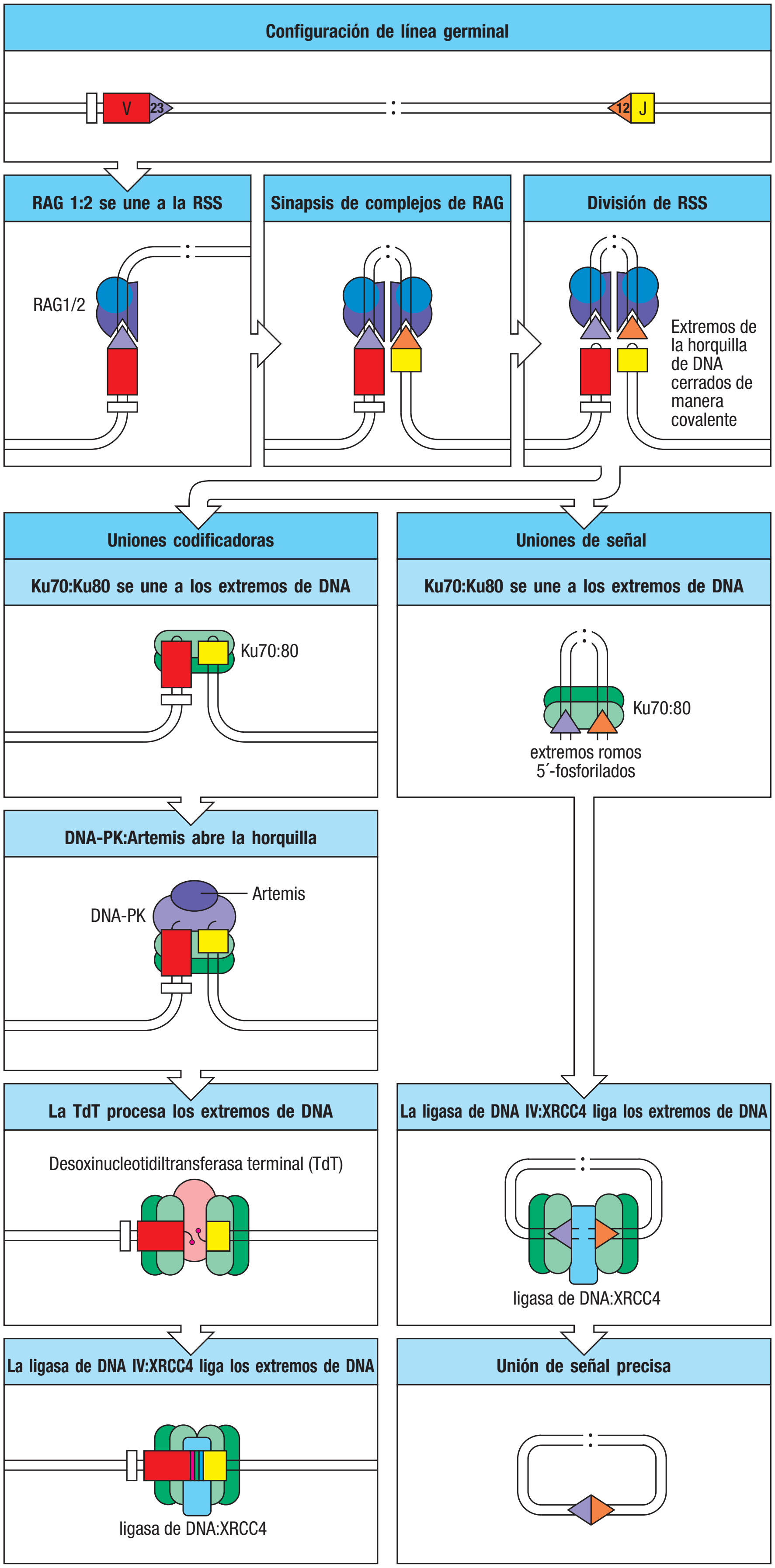

Configuración de línea germinal
V
23
12
J
RAG 1:2 se une a la RSS
RAG1/2
Sinapsis de complejos de RAG
División de RSS
Extremos de la horquilla de DNA cerrados de manera covalente
Uniones codificadoras
Ku70:Ku80 se une a los extremos de DNA
Ku70:80
Uniones de señal
Ku70:Ku80 se une a los extremos de DNA
Ku70:80
extremos romos 5´-fosforilados
DNA-PK:Artemis abre la horquilla
Artemis
DNA-PK
La TdT procesa los extremos de DNA
Desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT)
La ligasa de DNA IV:XRCC4 liga los extremos de DNA
ligasa de DNA:XRCC4
La ligasa de DNA IV:XRCC4 liga los extremos de DNA
ligasa de DNA:XRCC4
Unión de señal precisa

Fig. 4-7. Pasos enzimáticos en el reordenamiento V(D)J dependiente de RAG. Los segmentos de gen que contienen secuencias de señal de recombinación (RSS) (triángulos) experimentan un reordenamiento que empieza con la unión de RAG-1, de RAG-2 (azul y púrpura) y de proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) (no se muestran) a una RSS que flanquea las secuencias de codificación que van a unirse (segunda fila). Después de unir dos complejos RAG a dos RSS, ocurre una sinapsis probable en la cual los dos complejos se juntan. En el paso de división, la actividad de endonucleasa del complejo RAG inicialmente corta un enlace fosfodiéster del esqueleto de DNA para crear un grupo 3′-hidroxilo precisamente entre el segmento codificador y su RSS. Este 3′-OH recién creado a continuación reacciona con un enlace fosfodiéster de la cadena de DNA opuesta para generar un extremo fosforilado 5′ de DNA romo en la secuencia heptamérica de la RSS y una horquilla en el extremo codificador. Después, estos dos extremos de DNA se resuelven de maneras un poco diferentes. En los extremos codificadores (paneles izquierdos), proteínas esenciales como Ku70:Ku80 (verde) se unen a la horquilla. A continuación el complejo de DNA-PK: Artemis (púrpura) se une al complejo y su actividad de endonucleasa abre la horquilla de DNA en un sitio aleatorio para generar un extremo raso o un extremo de DNA monocatenario extendido (dependiendo del sitio exacto de división de la horquilla). Este extremo de DNA después se modifica por las actividades de TdT (de color rosado) y de exonucleasa, que crean extremos aleatorios diversos e imprecisos (este proceso se muestra con mayor detalle en la fig. 4-8). Al final los extremos se ligan por medio de la ligasa de DNA IV (turquesa) en asociación con la proteína XRCC4 (verde). En los extremos de señal (paneles derechos), los dos extremos romos fosforilados 5′ de las secuencias heptaméricas son unidos por Ku70:Ku80, pero no se modifican más. En cambio, un complejo de ligasa de DNA IV:XRCC4 une con precisión los dos extremos de señal para formar la unión de señal.

co y un corte de doble cadena en los extremos de las dos secuencias heptaméricas. Sin embargo, los extremos de DNA no quedan sueltos, sino unidos con fuerza al complejo hasta que se completa la unión. Los extremos 5' del DNA se mantienen juntos por medio del heterodímero Ku y se unen con precisión mediante un complejo formado por ligasa de DNA IV y XRCC4 para formar la señal de unión.

La formación de la unión codificadora es más compleja, pero parece ocurrir con mayor rapidez que la de la unión de señal. Los extremos de DNA con las horquillas se mantienen juntos por medio de Ku, que recluta la subunidad DNA-PKcs. La proteína Artemis reclutada en el complejo se activa mediante fosforilación por DNA-PK y luego abre las horquillas de DNA al hacer una mella en una sola cadena del DNA. Este mellado puede ocurrir en varios puntos a lo largo de la horquilla, lo que provoca la variabilidad de secuencia en la unión final. Las enzimas de reparación de DNA del complejo modifican las horquillas abiertas al eliminar nucleótidos, mientras que al mismo tiempo la enzima específica de linfocitos **desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT)**, que también forma parte del complejo recombinasa, añade nucleótidos al azar a los extremos de la cadena individual. La adición y la deleción de nucleótidos puede ocurrir en cualquier orden y no necesariamente precede a la otra. Por último, la ligasa de DNA IV une los extremos procesados, lo que reconstituye un cromosoma que incluye el gen reordenado. Este proceso de reparación crea diversidad en la unión entre los segmentos génicos, mientras garantiza que los extremos de la RSS se unan sin modificaciones y que no haya un daño genético no intencional, como la rotura de un cromosoma.

El mecanismo de recombinación controlado por las proteínas RAG comparte muchas características interesantes con el mecanismo por medio del cual las integrasas de retrovirus catalizan la inserción de DNA retroviral en el genoma y con el mecanismo de transposición usado por los transposones (elementos genéticos móviles que codifican su propia transposasa, lo que les permite escindirse de un sitio del genoma y reinsertarse por sí mismos en otro lugar). Incluso la estructura de los genes *RAG* mismos, que yacen juntos en el cromosoma y carecen de los intrones habituales de los genes mamíferos, es semejante a la de un transposón. De hecho, recientemente se demostró que el complejo RAG puede actuar como una transposasa *in vitro*. Estas características han provocado especulaciones sobre el origen del complejo RAG, que contemplan la posibilidad de que pudo haber sido una transposasa cuya función se adaptó mediante evolución en los vertebrados para permitir la recombinación del segmento génico V, lo que da pie al advenimiento del sistema inmunitario adaptativo de los vertebrados (cap. 16). De acuerdo con esta idea, en los organismos no vertebrados no se han encontrado genes homólogos a los genes *RAG*.

Síndrome de Omenn

Las funciones *in vivo* de las enzimas comprendidas en la recombinación V(D)J se han establecido mediante mutaciones naturales o inducidas. Los ratones que carecen de TdT no añaden nucleótidos adicionales a las uniones entre segmentos génicos. Los ratones en los que se bloquea uno de los genes *RAG*, o que carecen de DNA-PKcs, de Ku, o de Artemis, sufren un bloqueo completo del desarrollo de linfocitos en la etapa de reordenamiento génico, o sólo producen cantidades insignificantes de células B y T. Se dice que sufren inmunodeficiencia combinada grave (**SCID**). La mutación ***scid*** original se descubrió algún tiempo antes del descubrimiento de los componentes de la vía de recombinación y después se identificó como una mutación de DNA-PKcs. De acuerdo con su función propuesta, los ratones que carecen de la actividad de la DNA-PK presentan defectos en la unión codificadora, pero no en la formación de la unión de señal. Los ratones con deficiencia de DNA-PKcs, de Ku o de Artemis por lo general exhiben defectos en la reparación de roturas de doble cadena y son hipersensibles a radiación ionizante (que produce roturas de doble cadena). En los seres humanos, las mutaciones en *RAG1* o en *RAG2* que dan por resultado una actividad parcial de recombinasa de V(D)J son las causales de un trastorno hereditario llamado **síndrome de Omenn**, que se caracteriza por falta de células B circulantes y por infiltración de la piel por linfocitos T oligoclonales activados. Los defectos de Artemis en los seres humanos producen una inmunodeficiencia combinada de células B y de células T asociada a incremento de la radiosensibilidad, denominada RS-SCID.

4-6 La diversidad del repertorio de inmunoglobulinas se genera por medio de cuatro procesos principales

El reordenamiento génico que combina segmentos de genes para formar un exón de región V completo genera diversidad de dos modos. En primer lugar, hay múltiples copias diferentes de cada tipo de segmento génico y diferentes combinaciones de segmentos génicos pueden usarse en eventos de reordenamiento diversos. Esta **diversidad combinacional** es causal de una parte considerable de la diversidad de las regiones V. En segundo lugar, la **diversidad de unión** se introduce en las uniones entre los diferentes segmentos génicos como resultado de la adición y de la escisión de nucleótidos mediante el proceso de recombinación. Una tercera fuente de diversidad también es combinacional; surge a partir de muchas combinaciones diferentes posibles de regiones V de cadena pesada y de cadena ligera que se aparean para formar el sitio de unión a antígeno en la molécula de inmunoglobulina. Los dos medios para generar diversidad combinacional por sí mismos podrían dar lugar, en teoría, a cerca de 1.9×10^6 diferentes moléculas de anticuerpos (sección 4-7). Junto con la diversidad de unión, se estima que hasta 10^{11} receptores diferentes podrían conformar el repertorio de receptores expresado por células B indiferenciadas. Por último, la **hipermutación somática**, que se comenta más adelante en este capítulo, introduce mutaciones puntuales en los genes de la región V reordenados de células B activadas, lo que crea mayor diversidad que puede seleccionarse para aumentar la unión al antígeno.

4-7 Los múltiples segmentos génicos heredados se usan en diferentes combinaciones

Hay múltiples copias de los segmentos génicos V, D y J, cada una de las cuales puede contribuir a una región V de inmunoglobulina. Por tanto, al seleccionar diversas combinaciones de estos segmentos pueden hacerse muchas regiones V diferentes. Para las cadenas ligeras κ humanas, hay alrededor de 40 segmentos génicos V_κ funcionales y cinco J_κ, y por lo tanto 200 posibles regiones V_κ diferentes. Para las cadenas ligeras λ hay cerca de 30 segmentos génicos V_λ funcionales y cuatro J_λ, lo que da 120 posibles regiones V_λ. De esta manera, en total, pueden producirse 320 cadenas ligeras diferentes como resultado de la combinación de diferentes segmentos génicos de cadena ligera. Para las cadenas pesadas de los seres humanos, hay 40 segmentos génicos V_H funcionales, alrededor de 25 segmentos génicos D_H, y seis segmentos génicos J_H y, en consecuencia, cerca de 6 000 diferentes regiones V_H posibles ($40 \times 25 \times 6 = 6\,000$). Durante el desarrollo de las células B, el reordenamiento en el locus del gen que codifica la cadena pesada para su producción va seguido por varias rondas de división celular antes de que ocurra el reordenamiento del gen de la cadena ligera, lo que provoca que la misma cadena pesada forme apareamientos con diferentes cadenas ligeras en distintas células. Dado que las regiones V tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera contribuyen con la especificidad del anticuerpo, cada una de las 320 cadenas ligeras diferentes podría combinarse con cada una de las ~6 000 cadenas pesadas para dar cerca de 1.9×10^6 especificidades de anticuerpos diferentes.

Este cálculo teórico de diversidad combinacional se basa en el número de segmentos génicos V de línea germinal que contribuyen a los anticuerpos funcionales (fig. 4-3); el número total de segmentos génicos V es mayor, pero los segmentos adicionales son seudogenes y no aparecen en moléculas de inmunoglobulina expresadas. En la práctica, es probable que la diversidad combinacional sea menor que lo que podría esperarse a partir de los cálculos anteriores. Una razón es que no todos los segmentos génicos V se usan con la misma frecuencia; algunos son comunes en los anticuerpos, mientras que otros se encuentran en pocas ocasiones. Asimismo, no todas las cadenas pesadas pueden aparearse con todas las cadenas ligeras: ciertas combinaciones de regiones V_H y V_L no forman una molécula estable. Las células en las cuales las cadenas pesadas y las ligeras no se aparean pueden experimentar más reordenamiento génico de cadena ligera hasta que se produzca una cadena idónea, o se eliminarán. Sin embargo, se cree que casi todas las cadenas pesadas y las ligeras pueden aparearse entre sí y que este tipo de diversidad combinacional tiene una función importante en la formación de un repertorio de inmunoglobulinas con un amplio rango de especificidades.

4-8 La adición y la sustracción variables de nucleótidos en las uniones entre los segmentos génicos contribuyen con la diversidad de la tercera región hipervariable

Como se mencionó, de los tres lazos hipervariables de una cadena de inmunoglobulina, CDR1 y CDR2 están codificados dentro del segmento génico V. Por otra parte, CDR3 yace en la unión entre los segmentos génicos V y J, y en la cadena pesada es codificado en parte por el segmento génico D. En cadenas tanto pesadas como ligeras, la diversidad del lazo CDR3 incrementa mucho por la adición y por la deleción de nucleótidos en dos pasos en la formación de las uniones entre los segmentos génicos. Los nucleótidos agregados se conocen como nucleótidos P y nucleótidos N, y su adición se ilustra en la figura 4-8.

Los **nucleótidos P** reciben este nombre porque conforman secuencias palindrómicas agregadas a los extremos de los segmentos génicos. Como se describió en la sección 4-5, las proteínas RAG generan horquillas de DNA en los extremos codificadores de los segmentos V, D o J, luego de lo cual la proteína Artemis cataliza una división de una sola cadena en un punto aleatorio localizado dentro de la secuencia codificadora pero cerca del punto original en el cual se formó por vez primera la horquilla. Cuando esta división ocurre en un punto diferente al de la rotura inicial inducida por el complejo RAG1/2, se forma una cola de una sola cadena a partir de unos cuantos nucleótidos de las secuencias codificadoras más los nucleótidos complementarios provenientes de la otra cadena de DNA (fig. 4-8). En casi todos los reordenamientos de los genes de la cadena ligera, las enzimas de reparación de DNA después rellenan con nucleótidos complementarios las colas de una sola cadena, lo que dejaría secuencias palindrómicas cortas (los nucleótidos P) en la unión si los extremos volvieran a unirse sin actividad adicional de exonucleasa.

Sin embargo, en los reordenamientos de los genes de la cadena pesada y en una proporción de los de la cadena ligera humanos, se añaden **nucleótidos N** por medio de un mecanismo bastante diferente antes de que los extremos se vuelvan a unir. Los nucleótidos N se llaman así porque no son codificados por un molde. Son añadidos por la enzima TdT a los extremos de una sola cadena del DNA codificador después de la división de la horquilla. Después de la adición de hasta 20

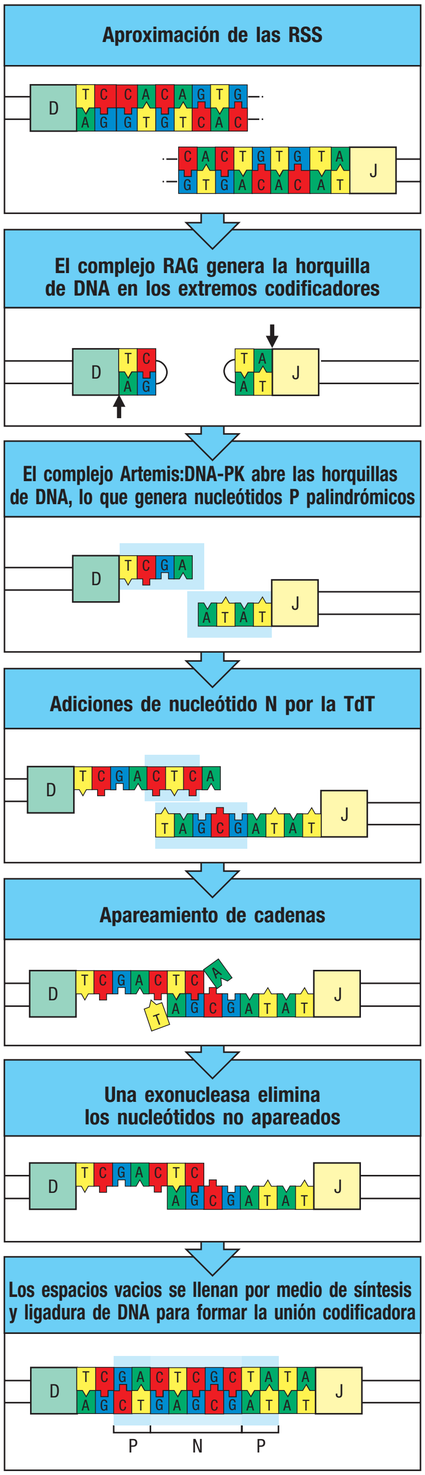

Aproximación de las RSS
D
J
El complejo RAG genera la horquilla de DNA en los extremos codificadores
El complejo Artemis:DNA-PK abre las horquillas de DNA, lo que genera nucleótidos P palindrómicos
Adiciones de nucleótido N por la TdT
Apareamiento de cadenas
Una exonucleasa elimina los nucleótidos no apareados
Los espacios vacíos se llenan por medio de síntesis y ligadura de DNA para formar la unión codificadora
P
N
P

Fig. 4-8. La introducción de nucleótidos P y nucleótidos N diversifica las uniones entre los segmentos génicos durante el reordenamiento de los genes de inmunoglobulina. El proceso que se ilustra es de un reordenamiento D_H a J_H (primer panel); sin embargo, ocurren los mismos pasos en los reordenamientos V_H a D_H y V_L a J_L. Luego de la formación de las horquillas de DNA (segundo panel), las dos secuencias heptaméricas se ligan para formar la unión de señal (que no se muestra aquí), mientras que Artemis:DNA-PK divide la horquilla de DNA en un sitio aleatorio (indicado por las flechas) para originar un extremo de DNA monocatenario (tercer panel). Dependiendo del sitio de la división, este DNA monocatenario puede contener nucleótidos que originalmente fueron complementarios en el DNA de doble cadena y el cual, por tanto, forma palíndromos de DNA cortos, como TCGA y ATAT, como lo indica el cuadro sombreado de color azul. Esos tramos de nucleótidos que se originan a partir de la cadena complementaria se conocen como nucleótidos P. Por ejemplo, la secuencia GA ubicada en el extremo del segmento D que se muestra es complementaria a la secuencia TC precedente. Cuando la enzima desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) está presente, se añaden nucleótidos al azar a los extremos de los segmentos de una sola cadena (cuarto panel), indicados por el cuadro sombreado que rodea a estos nucleótidos no codificados por un molde, o N. Los dos extremos monocatenarios después se aparean (quinto panel). El recorte con exonucleasas de nucleótidos no apareados (sexto panel) y la reparación de la unión codificadora mediante síntesis y ligadura de DNA (panel inferior) deja a los nucleótidos P y a los N presentes en la unión codificadora final (indicada por el sombreado de color azul claro). La aleatoriedad de la inserción de los nucleótidos P y de los N hace que una región P-N individual sea casi única, y un marcador valioso para seguir una clona de células B individual conforme se desarrolla, por ejemplo, en estudios de hipermutación somática (fig. 4-25).

nucleótidos, los dos tramos de cadena individual forman pares de bases complementarios. A continuación enzimas de reparación recortan los nucleótidos que no coinciden, sintetizan DNA complementario para rellenar los espacios de cadena individual restantes y ligan el nuevo DNA a la región palindrómica (fig. 4-8). La TdT se expresa al máximo durante el periodo en el desarrollo de las células B cuando se está ensamblando el gen que codifica la cadena pesada; de este modo, los nucleótidos N son comunes en sus uniones V-D y D-J. Los nucleótidos N son menos comunes en los genes que codifican la cadena ligera, que son reordenados después de los genes que codifican la cadena pesada (cap. 7).

También pueden eliminarse nucleótidos en las uniones de segmentos génicos. Esto se logra mediante exonucleasas todavía no identificadas. De esta manera, una región CDR3 de cadena pesada puede ser más corta que incluso el segmento D de menor tamaño. En algunas circunstancias es difícil, si no es que imposible, reconocer el segmento D que contribuyó con la formación de la región CDR3 debido a la escisión de la mayor parte de sus nucleótidos. Las deleciones también pueden borrar los rastros de palíndromos de nucleótidos P introducidos en el momento de la abertura de la horquilla. Por esta razón, muchas uniones V(D)J completadas no muestran evidencias obvias de nucleótidos P. Dado que el número total de nucleótidos agregados por estos procesos es aleatorio, los nucleótidos agregados a menudo alteran el marco de lectura de la secuencia codificadora más allá de la unión. Esos desplazamientos del marco de lectura provocan que se produzca una proteína no funcional, y los reordenamientos de DNA que llevan a esas alteraciones se conocen como **reordenamientos no productivos**. Dado que a grandes rasgos dos de cada tres reordenamientos serán no productivos, muchos progenitores de células B nunca logran producir inmunoglobulinas funcionales y, por consiguiente, nunca se convierten en células B maduras. De este modo, la diversidad de unión sólo se logra a expensas de un derroche celular considerable (cap. 7).

Resumen

La extraordinaria diversidad del repertorio de inmunoglobulinas se logra de varias maneras. Quizás el factor de mayor importancia que permite esta diversidad es que las regiones V son codificadas por segmentos génicos separados (segmentos génicos V, D y J), que se juntan por medio de un proceso de recombinación somática (recombinación V[D]J) para producir un exón de región V completo. Hay muchos segmentos génicos diferentes en el genoma de un individuo, lo que proporciona una fuente de diversidad heredable que este mecanismo combinacional puede usar. Las recombinasas específicas de linfocitos únicas, las proteínas RAG, se requieren de modo absoluto para catalizar este reordenamiento y la evolución de las proteínas RAG coincidió con la aparición del moderno sistema inmunitario adaptativo de los vertebrados. Otra fracción considerable de la diversidad de unión de las inmunoglobulinas proviene del proceso de unión mismo. La variabilidad en las uniones entre los segmentos génicos se genera por la inserción de cantidades aleatorias de nucleótidos P y de nucleótidos N, y por la deleción variable de nucleótidos en los extremos de algunos segmentos. La asociación de diferentes regiones V de cadena ligera y de cadena pesada para formar el sitio de unión a antígenos de una molécula de inmunoglobulina contribuye más con la diversidad. La combinación de todas estas fuentes de diversidad genera un vasto repertorio primario para especificidades de anticuerpos. Cambios adicionales en las regiones V reordenadas, introducidos por hipermutación somática (que se comentan más adelante en el capítulo), añaden diversidad aún mayor a este repertorio primario.

Reordenamiento de los genes de receptores de las células T

El mecanismo mediante el cual se generan los receptores de antígenos de las células B es un medio tan potente de crear diversidad que no es sorprendente que los

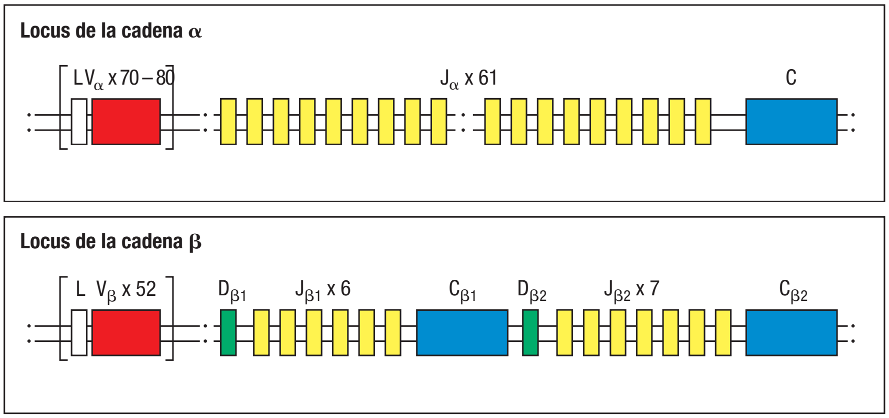


Fig. 4-9. Organización de los loci α y β del receptor de célula T humano en la línea germinal. El ordenamiento de los segmentos génicos es semejante al de los loci de inmunoglobulina, con segmentos génicos variables (V), de diversidad (D) y de unión (J) separados, y genes constantes (C). El locus TCRα (cromosoma 14) consta de 70 a 80 segmentos génicos V_{α}, cada uno precedido por un exón que codifica la secuencia líder (L). Se desconoce con exactitud cuántos de estos segmentos génicos V_{α} son funcionales. Una agrupación de 61 segmentos génicos J_{α} se localiza a una distancia considerable de los segmentos génicos V_{α}. Los segmentos J_{α} van seguidos por un gen C único, que contiene exones separados para los dominios constante y de bisagra, y un solo exón que codifica las regiones transmembrana y citoplásmica (que no se muestran). El locus TCRβ (cromosoma 7) tiene una organización diferente, con una agrupación de 52 segmentos génicos V_{β} funcionales que se ubican lejos de dos agrupaciones separadas, cada una de las cuales contiene un segmento génico D único junto con seis o siete segmentos génicos J y un gen C individual. Cada gen TCRβ C tiene exones separados que codifican el dominio constante, la bisagra, la región transmembrana y la región citoplásmica (que no se muestra). El locus TCRα está interrumpido entre los segmentos génicos J y V por otro locus receptor de célula T, el locus TCRδ (que no se muestra aquí; véase la fig. 4-14).

receptores de antígenos de las células T porten estructuras semejantes a las de las inmunoglobulinas y se generen por medio del mismo mecanismo. En esta parte del capítulo se describe la organización de los loci de receptores de células T, y la creación de los genes que codifican las cadenas receptoras de célula T individuales.

4-9 Los segmentos génicos de los receptores de célula T están ordenados en un patrón similar al de los segmentos génicos de las inmunoglobulinas y son reordenados por las mismas enzimas

Al igual que las cadenas ligera y pesada de la inmunoglobulina, cada una de las cadenas α y β del receptor de célula T consta de una región amino terminal variable (V) y de una región constante (C) (sección 3-10). La organización de los loci TCRα y TCRβ se muestra en la figura 4-9. La organización de los segmentos génicos es a grandes rasgos homóloga a la de los segmentos génicos de las inmunoglobulinas (secciones 4-2 y 4-3). El locus TCRα, igual que los de las cadenas ligeras de inmunoglobulina, contiene segmentos génicos V y J (V_{α} y J_{α}). El locus TCRβ, como los de las cadenas pesadas de inmunoglobulina, contiene segmentos génicos D además de segmentos V_{β} y J_{β}. Los segmentos génicos del receptor T se reordenan durante el desarrollo de las células T para formar exones de dominio V completos (fig. 4-10). El reordenamiento de los genes del receptor de célula T ocurre en el timo; el orden y la regulación de los reordenamientos se describen de forma detallada en el capítulo 7. Sin embargo, en esencia, los mecanismos de reordenamiento de genes son similares para las células B y para las T. Los segmentos génicos del receptor de célula T están flanqueados por secuencias de señal de recombinación (RSS) espaciadoras de 12 bp y de 23 bp que son homólogas a las que flanquean los segmentos génicos de las inmunoglobulinas (fig. 4-11 y sección 4-4) y son reconocidos por las mismas enzimas. Los círculos de DNA que se producen por reordenamiento génico (fig. 4-6) se conocen como círculos de escisión de receptores de célula T (TREC), y se usan como marcadores para células T que recientemente han emigrado desde el timo. Todos los defectos conocidos de los genes que controlan la recombinación V(D)J afectan a las células T y a las B por igual, y los animales que tienen estos defectos genéticos carecen de linfocitos funcionales (sección 4-5). Otra característica compartida del reordenamiento de genes de las inmunoglobulinas y de los receptores de célula T es la presencia de nucleótidos P y de nucleótidos N en las uniones entre los segmentos génicos V, D y J del gen TCRβ reordenado. En las células T, también se añaden nucleótidos P y nucleótidos N entre los segmentos génicos V y J de todos los genes TCRα reordenados, mientras que sólo alrededor de la mitad de las uniones V-J en los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas es modificada mediante la adición de nucleótidos N, y éstas a menudo se quedan sin nucleótidos P (fig. 4-12 y sección 4-8).

Las principales diferencias entre los genes que codifican inmunoglobulinas y los que codifican receptores de célula T reflejan el hecho de que todas las funciones efectoras de las células B dependen de anticuerpos secretados cuyos diferentes isotipos de la región C de la cadena pesada desencadenan distintos mecanismos

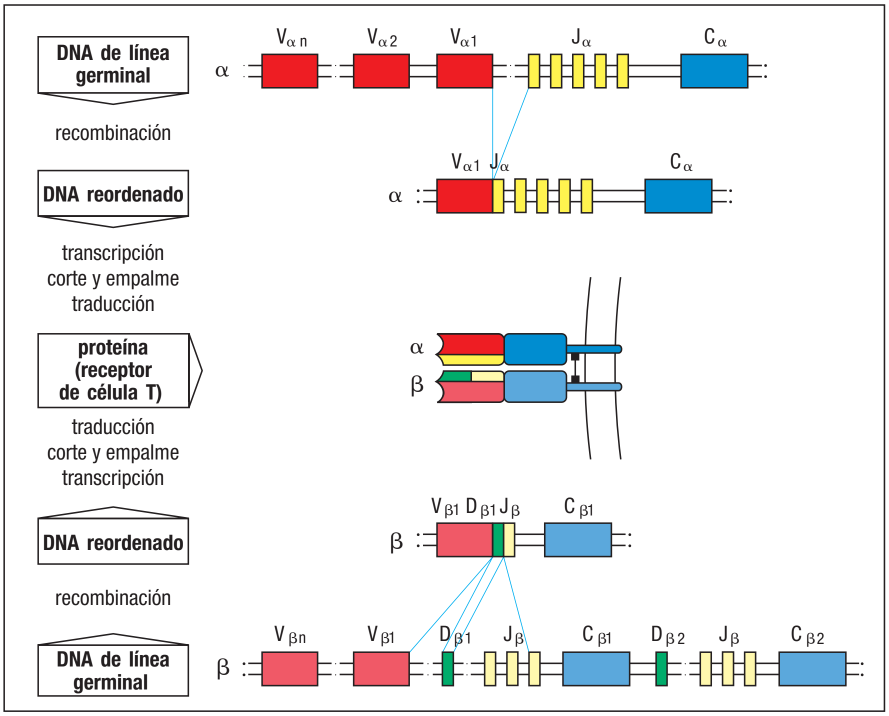


Fig. 4-10. Reordenamiento y expresión génica de las cadenas α y β del receptor de célula T. Los genes de las cadenas TCRα y TCRβ están formados por segmentos distintos que se unen por medio de recombinación somática durante el desarrollo de las células T. Los genes que codifican cadenas α y β funcionales se generan del mismo modo en que se crean los genes completos de inmunoglobulina. Para la cadena α (parte superior de la figura), un segmento génico V_α se reordena hacia uno J_α para crear un exón de región V funcional. La transcripción y el empalme del exón VJ_α a Cα genera el mRNA que se traduce para generar la proteína de la cadena α del receptor de célula T. Para la cadena β (parte inferior de la figura), al igual que para la cadena pesada de inmunoglobulina, el dominio variable se codifica en tres segmentos génicos, V_β, D_β y J_β. El reordenamiento de estos segmentos genera un exón de región V VDJ_β funcional que se transcribe y se empalma para unirse a C_β; el mRNA resultante se traduce para generar la cadena β del receptor de célula T. Las cadenas α y β se aparean poco después de su síntesis para producir el heterodímero de receptor de célula T α:β. No todos los segmentos génicos J se muestran, y por simplicidad se omiten las secuencias líder que preceden a cada segmento génico V.

efectores. En cambio, las funciones efectoras de las células T dependen del contacto entre una célula y otra y no están mediadas de manera directa por el receptor de célula T, que sólo sirve para el reconocimiento de los antígenos. De este modo, las regiones C de los loci TCRα y TCRβ son mucho más simples que las del locus de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Sólo hay un gen Cα y, aunque hay dos genes Cβ, son muy homólogos y no hay una distinción funcional conocida entre sus productos. Los genes de la región C del receptor de célula T sólo codifican polipéptidos transmembrana.

4-10 La diversidad de los receptores de célula T se concentra en la tercera región hipervariable

La estructura tridimensional del sitio de reconocimiento de antígeno de un receptor de célula T se parece mucho a la de una molécula de anticuerpo (secciones 3-11 y 3-7, respectivamente). En un anticuerpo, el centro del sitio de unión a antígeno está formado por las CDR3 de las cadenas pesada y ligera. Los terceros lazos hipervariables (CDR3) equivalentes desde el punto de vista estructural de las cadenas α y β del receptor de célula T, con las cuales contribuyen los segmentos génicos D y J, también forman el centro del sitio de unión a antígeno de un recep-

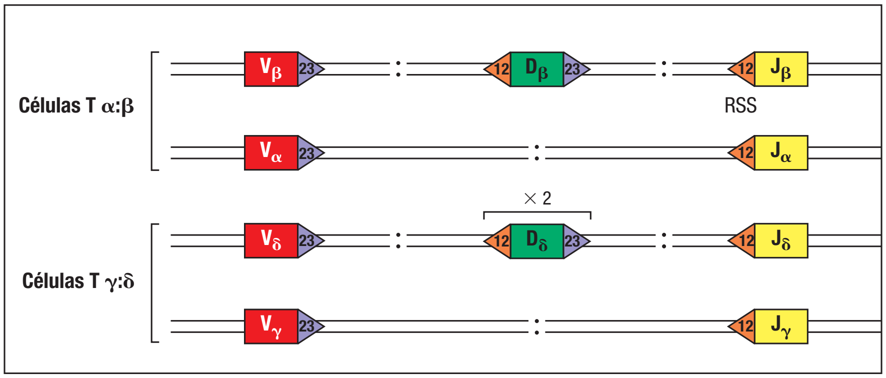


Fig. 4-11. Secuencias de señal de recombinación flanquean segmentos génicos del receptor de célula T. Al igual que en los loci de inmunoglobulina (fig. 4-5), los segmentos génicos individuales en los loci TCRα y TCRβ están flanqueados por secuencias de señal de recombinación (RSS) heptámero-espaciador-nonámero. Los motivos RSS que contienen espaciadores de 12 bp se muestran en esta figura como puntas de flecha de color anaranjado y los que contienen espaciadores de 23 bp aparecen en color púrpura. La unión de segmentos génicos casi siempre sigue la regla 12/23. Debido a la disposición de las RSS heptaméricas y nonaméricas en los loci TCRβ y TCRδ, la regla 12/23 en principio permite la unión directa de V_β a J_β (al contrario de lo que sucede en el gen de cadena pesada de inmunoglobulina), aunque esto ocurre con muy poca frecuencia debido a los otros tipos de regulación que suceden.

Fig. 4-12. Número de segmentos génicos humanos y las fuentes de diversidad de los receptores de las células T en comparación con los de las inmunoglobulinas. Nótese que sólo aproximadamente la mitad de las cadenas κ humanas contiene nucleótidos N. En esta figura no se incluye la hipermutación somática como fuente de diversidad de las inmunoglobulinas, porque no ocurre en las células T.

Elemento	Inmunoglobulina		Receptores de célula T α:β	
	H	κ+λ	β	α
Segmentos variables (V)	40	70	52	~70
Segmentos de diversidad (D)	25	0	2	0
Segmentos D leídos en tres marcos de lectura	rara vez	–	a menudo	–
Segmentos de unión (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Uniones con nucleótidos N y nucleótidos P	2	50% de uniones	2	1
Número de pares génicos V	1.9×10^6		5.8×10^6	
Diversidad de unión	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Diversidad total	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

tor de célula T; la periferia del sitio consta de los lazos CDR1 y CDR2, que están codificados dentro de los segmentos génicos V de la línea germinal para las cadenas α y β. La extensión y el modelo de variabilidad en receptores de célula T e inmunoglobulinas reflejan la naturaleza distinta de sus ligandos. Mientras que los sitios de unión a antígeno de las inmunoglobulinas deben conformarse a las superficies de una variedad casi infinita de diferentes antígenos, y por lo tanto vienen en una amplia variedad de formas y propiedades químicas, el ligando para la principal clase de receptor de célula T de los seres humanos (α:β) siempre es un péptido unido a una molécula del MHC. En consecuencia, se podría predecir que los sitios de reconocimiento de antígeno de los receptores de célula T, como grupo, tuvieran una forma menos variable; casi toda la variabilidad se enfoca en el péptido antigénico unido que ocupa el centro de la superficie en contacto con el receptor. De hecho, los lazos CDR1 y CDR2 menos variables de un receptor de célula T tendrán contacto en primera instancia con el relativamente menos variable componente MHC del ligando, mientras que las regiones CDR3 muy variables tendrán contacto principalmente con el componente peptídico único (fig. 4-13).

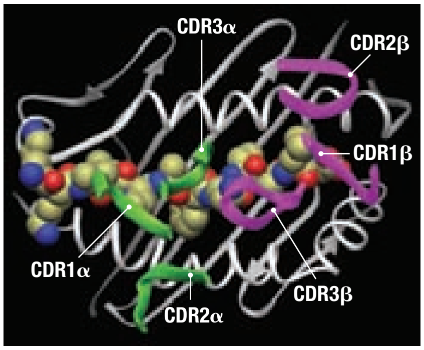


Fig. 4-13. Las partes más variables del receptor de célula T interactúan con el péptido unido a una molécula del MHC. Las posiciones de los lazos CDR de un receptor de célula T se muestran como tubos coloreados, que en esta figura están superpuestos sobre el complejo péptido: MHC (MHC, gris; péptido, amarillo verdoso, con átomos de O en rojo y átomos de N en azul). Los lazos CDR de la cadena α aparecen en verde, mientras que los de la cadena β se muestran en color magenta. Los lazos CDR3 yacen en el centro de la interfaz entre el TCR y el complejo péptido: MHC y hacen contactos directos con el péptido antigénico.

La diversidad estructural de los receptores de célula T es atribuible principalmente a la diversidad combinacional y de unión generada durante el proceso de reordenamiento génico. En la figura 4-12 puede observarse que la mayor parte de la variabilidad de las cadenas de receptor de célula T yace en las regiones de unión, que son codificadas por segmentos génicos V, D y J, y modificadas por nucleótidos P y nucleótidos N. El locus TCRα contiene muchos más segmentos génicos J que cualquiera de los loci de cadena ligera de inmunoglobulina: en los seres humanos, 61 segmentos génicos J_α están distribuidos en cerca de 80 kb de DNA, mientras que los loci de cadena ligera de inmunoglobulina sólo tienen cinco segmentos génicos J cuando más (fig. 4-12). Dado que el locus TCRα tiene tantos segmentos génicos J, la variabilidad generada en esta región es aún mayor para receptores de célula T que para inmunoglobulinas. Así, la mayor parte de la diversidad está en los lazos CDR3 que contienen la región de unión y forman el centro del sitio de unión a antígeno.

4-11 Los receptores de célula T γ:δ también se generan por medio de reordenamiento génico

Una minoría de las células T porta receptores de célula T compuestos de cadenas γ y δ (sección 3-19). La organización de los loci TCRγ y TCRδ (fig. 4-14) se aseme-

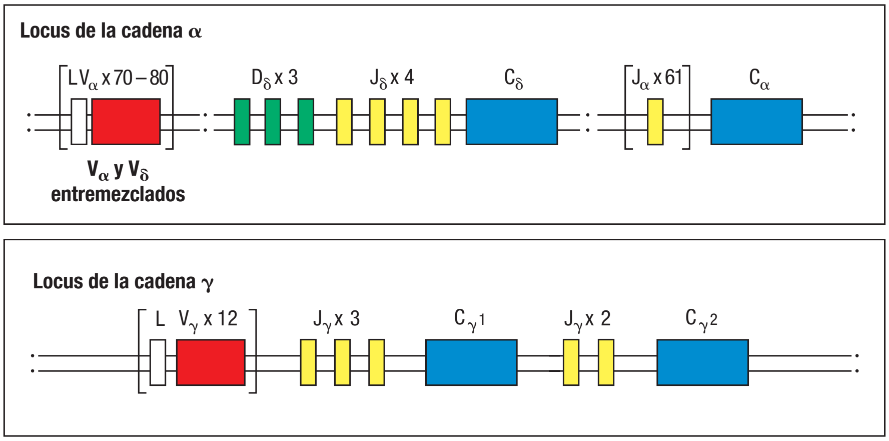


Fig. 4-14. Organización de los loci de las cadenas γ y δ del receptor de células T humano. Los loci TCRγ y TCRδ, al igual que los loci TCRα y TCRβ, tienen segmentos génicos V, D y J distintos, y genes C. De manera singular, el locus que codifica la cadena δ está localizado por completo dentro del locus de la cadena α. Los tres segmentos génicos D_{δ}, cuatro segmentos génicos J_{δ} y el gen C δ único yacen entre la agrupación de segmentos génicos V_{α} y la agrupación de segmentos génicos J_{α}. Hay dos segmentos génicos V_{δ} localizados cerca del gen C δ, uno justo en flujo ascendente de las regiones D y uno en orientación invertida justo en flujo descendente del gen C (que no se muestra). Además, hay seis segmentos génicos V_{δ} entremezclados entre los segmentos génicos V_{α}. Cinco se comparten con V_{α} y pueden ser usados por uno u otro locus, y uno es singular para el locus δ. El locus TCRγ humano se asemeja al locus TCRβ debido a que tiene dos genes C, cada uno con su propio grupo de segmentos génicos J. El locus γ de ratón (que no se muestra) tiene una organización más compleja y hay tres agrupaciones funcionales de segmentos génicos γ, cada una de las cuales contiene segmentos génicos V y J y un gen C. El reordenamiento en los loci γ y δ procede igual que en los otros loci de receptor de célula T, con la excepción de que durante el reordenamiento de TCRδ pueden usarse dos segmentos D en el mismo gen. El uso de dos segmentos D incrementa mucho la variabilidad de la cadena δ, principalmente porque pueden añadirse nucleótidos de la región N adicionales en la unión entre los dos segmentos génicos D y en las uniones V-D y D-J.

ja a la de los loci TCRα y TCRβ, aunque hay diferencias importantes. La agrupación de segmentos génicos que codifica la cadena δ se encuentra por completo dentro del locus TCRα, entre los segmentos génicos V_{α} y J_{α}. Los genes V_{δ} están entremezclados con los genes V_{α}, pero están localizados principalmente en la región 3′ del locus. Dado que todos los segmentos del gen V_{α} están orientados de tal modo que el reordenamiento elimine el DNA interpuesto, cualquier reordenamiento en el locus α resultará en la pérdida del locus δ (fig. 4-15). Hay muchos menos segmentos génicos V en los loci TCRγ y TCRδ que en los loci TCRα o TCRβ o que en cualquiera de los loci de inmunoglobulina. La variabilidad de unión aumentada en las cadenas δ puede compensar el pequeño número de segmentos génicos V y tiene el efecto de enfocar casi toda la variabilidad en el receptor γ:δ en la región de unión. Como se ha observado para los receptores de célula T α:β, los aminoácidos codificados por las regiones de unión yacen en el centro del sitio de unión de receptor de célula T.

Las células T que portan receptores γ:δ son una línea distinta de células T cuyas funciones no están claras. Los ligandos para estos receptores también se desconocen en su mayor parte. Algunos receptores de célula T γ:δ parecen tener la capacidad para reconocer antígenos de manera directa, en gran parte como lo hacen los anticuerpos, sin presentación por una molécula del MHC o procesamiento de antígeno. El análisis detallado de las regiones V reordenadas de receptores de célula T γ:δ muestra que se asemejan a las regiones V de moléculas de anticuerpo más que a las de receptores de célula T α:β.

Resumen

Los receptores de célula T son similares desde el punto de vista estructural a las inmunoglobulinas y son codificados por genes homólogos. Los genes que codifican receptores de célula T se ensamblan mediante recombinación somática a partir de grupos de segmentos génicos, de la misma manera que los genes que codifican inmunoglobulinas. Sin embargo, la diversidad está distribuida de modo diferente en las inmunoglobulinas y en los receptores de célula T: los loci de receptores de célula T tienen a grandes rasgos el mismo número de segmentos génicos V pero más segmentos génicos J, y hay mayor diversificación de las uniones entre los segmentos génicos durante el reordenamiento de los genes. Más aún, no se sabe que los receptores de célula T funcionales diversifiquen sus genes V luego del reordena-

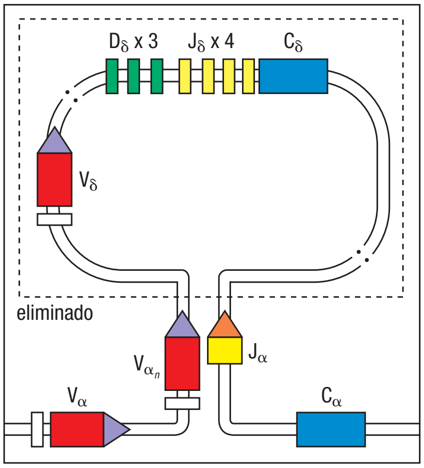


Fig. 4-15. La deleción del locus TCRδ es inducida por el reordenamiento de un segmento génico Vα a Jα. El locus TCRδ está contenido por completo dentro de la región cromosómica que contiene el locus TCRα. Cuando cualquier región V en la región V_{α}/V_{δ} se reordena hacia cualquiera de los segmentos J_{α}, se eliminan la región interpuesta y todo el locus V_{δ}. De este modo, el reordenamiento de V_{α} evita cualquier expresión continua de un gen V_{δ}, e impide el desarrollo de linaje por la vía γ:δ.

miento por medio de hipermutación somática. Esto lleva a un receptor de célula T en el cual la mayor diversidad yace en la parte central del receptor, que en el caso de los receptores de célula T α:β hace contacto con el fragmento peptídico unido del ligando. La mayor parte de la diversidad entre los receptores de célula T γ:δ también está en el lazo CDR3, pero está menos claro de qué manera esto afecta la unión a ligando porque las células T γ:δ reconocen de modo directo ligandos poco caracterizados que en algunos casos son independientes de moléculas del MHC.

Variación estructural de las regiones constantes de las inmunoglobulinas

Hasta ahora este capítulo se ha enfocado en la variación estructural de receptores de antígenos que se produce por el ensamblaje de las regiones V. Ahora se abordarán las regiones C. Las regiones C de los receptores de célula T no tienen un propósito funcional más allá de apoyar a las regiones V y fijar la molécula en la membrana, y no se comentarán más en el texto. Por otra parte, las inmunoglobulinas pueden producirse como receptores transmembrana y como anticuerpos secretados, y los dominios C de los anticuerpos son cruciales para sus diversas funciones efectoras.

Las inmunoglobulinas se hacen en varias clases diferentes, que se distinguen por sus cadenas pesadas. Diferentes cadenas pesadas se producen en una clona determinada de células B al enlazar diferentes regiones C de cadena pesada (C_H) al gen V_H reordenado. De esta manera, todas las clases de inmunoglobulina producidas por una clona de células B tienen la misma región V. En el locus de cadena pesada, las diferentes regiones C están codificadas en genes separados que se localizan en flujo descendente de los segmentos de la región V. Al principio, las células B indiferenciadas sólo usan los dos primeros de éstos, los genes C_μ y C_δ, que se expresan junto con la secuencia de la región V ensamblada relacionada para producir IgM e IgD transmembrana sobre la superficie de la célula B indiferenciada. Durante una respuesta a un anticuerpo, las células B activadas pueden cambiar hacia la expresión de genes C_H que no son C_μ ni C_δ mediante un tipo de recombinación somática conocida como cambio de clase. Junto con otros mecanismos que diversifican más las inmunoglobulinas, el cambio de clase se comentará en la última parte de este capítulo. A diferencia de las regiones C de cadena pesada, las regiones C de cadena ligera (C_L) no tienen una función efectora específica salvo fijación estructural para regiones V, no experimentan cambio de clase, y no parecen haber diferencias funcionales entre las cadenas ligeras λ y κ.

En esta parte del capítulo se consideran las características estructurales que distinguen las regiones C_H de anticuerpos de las cinco clases principales y se comentan algunas de sus propiedades especiales. Las funciones de las diferentes clases de anticuerpos se consideran con mayor detalle en el capítulo 9. Asimismo, se explica de qué modo el mismo gen de anticuerpo puede generar tanto inmunoglobulina unida a membrana como inmunoglobulina secretada por medio de corte y empalme alternativo de mRNA.

4-12 Las diferentes clases de inmunoglobulinas se distinguen por la estructura de sus regiones constantes de la cadena pesada

Las cinco clases principales de inmunoglobulina son IgM, IgD, IgG, IgE e IgA, todas las cuales pueden presentarse como receptores de antígenos transmembrana o como anticuerpos secretados. En los seres humanos, la IgG puede subdividirse en cuatro subclases (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y los anticuerpos IgA se dividen en dos subclases (IgA1 e IgA2). Las subclases de IgG en los seres humanos se nombran por orden de abundancia de los anticuerpos en el suero; la IgG1 es la más abundante. Las diferentes cadenas pesadas que definen estas clases se conocen como isotipos y se designan mediante las letras griegas minúsculas μ, δ, γ, ε y α, como se muestra en la figura 4-16, en la cual se enlistan las principales propiedades físicas y funcionales de las diferentes clases de anticuerpos de los seres humanos. La IgM forma pentámeros en el suero, lo que explica su peso molecular alto. La IgA secretada puede presentarse como un monómero o como un dímero. Las diferencias secuenciales entre las cadenas pesadas de inmunoglobulina hacen que los diversos isotipos difieran en varios aspectos característicos. Estos incluyen el número y la localización de enlaces disulfuro intercatenarios, el número de porciones de oligosacárido adheridas, el número de dominios C y la longitud de la región bisagra (fig. 4-17). Las cadenas pesadas de IgM e IgE contienen un dominio C extra que reemplaza a la región bisagra que está en las cadenas γ, δ y α. La ausencia de la región bisagra no implica que las moléculas de IgM y de IgE carezcan de flexibilidad; micrografías electrónicas de moléculas de IgM unidas a ligandos muestran que los brazos Fab pueden flexionarse respecto a la porción Fc. No obstante, tal diferencia de estructura quizá tenga consecuencias funcionales que todavía no se caracterizan. Diferentes isotipos y subtipos también difieren en cuanto a su capacidad para desempeñar diversas funciones efectoras (véase más adelante). Las propiedades distintas de las diferentes regiones C son codificadas por diferentes genes C_H de inmunoglobulina que están presentes en una agrupación ubicada a 3′ de los segmentos J_H. En la sección 4-20 se describe el proceso de reordenamiento por medio del cual la región V se relaciona con un gen C_H diferente.

4-13 La región constante confiere especialización funcional al anticuerpo

Los anticuerpos pueden proteger al organismo de diversas maneras. En algunos casos es suficiente que el anticuerpo sólo se una a un antígeno. Por ejemplo, al unirse de modo estrecho a una toxina o a un virus, un anticuerpo puede evitar que reconozca su receptor sobre una célula hospedadora (fig. 1-24). Las regiones V del

	Inmunoglobulina								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Cadena pesada	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	μ	α_1	α_2	δ	ε
Peso molecular (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Concentración sérica (mg/ml^{-1}, media en adultos)	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.03	5×10^{-5}
Vida media en el suero (días)	21	20	7	21	10	6	6	3	2
Vía clásica de activación del complemento	++	+	+++	−	++++	−	−	−	−
Vía alternativa de activación del complemento	−	−	−	−	−	+	−	−	−
Transferencia placentaria	+++	+	++	−/+	−	−	−	−	−
Unión a receptores Fc de macrófagos y de fagocito	+	−	+	−/+	−	+	+	−	+
Unión de alta afinidad a células cebadas y basófilos	−	−	−	−	−	−	−	−	+++
Reactividad con proteína A estafilocócica	+	+	−/+	+	−	−	−	−	−

Fig. 4-16. Propiedades físicas de los isotipos de inmunoglobulina humana. La IgM se llama así debido a su tamaño: aunque la IgM monomérica sólo tiene 190 kDa, normalmente forma pentámeros conocidos como macroglobulina (de ahí la M), de muy alto peso molecular (fig. 4-20). La IgA se dimeriza y crea una molécula con un peso molecular de ~390 kDa en las secreciones. El anticuerpo IgE se relaciona con hipersensibilidad de tipo inmediato. Cuando se fija a células cebadas de tejidos, la IgE tiene una vida media mucho más prolongada que en el plasma, como se muestra en el cuadro.

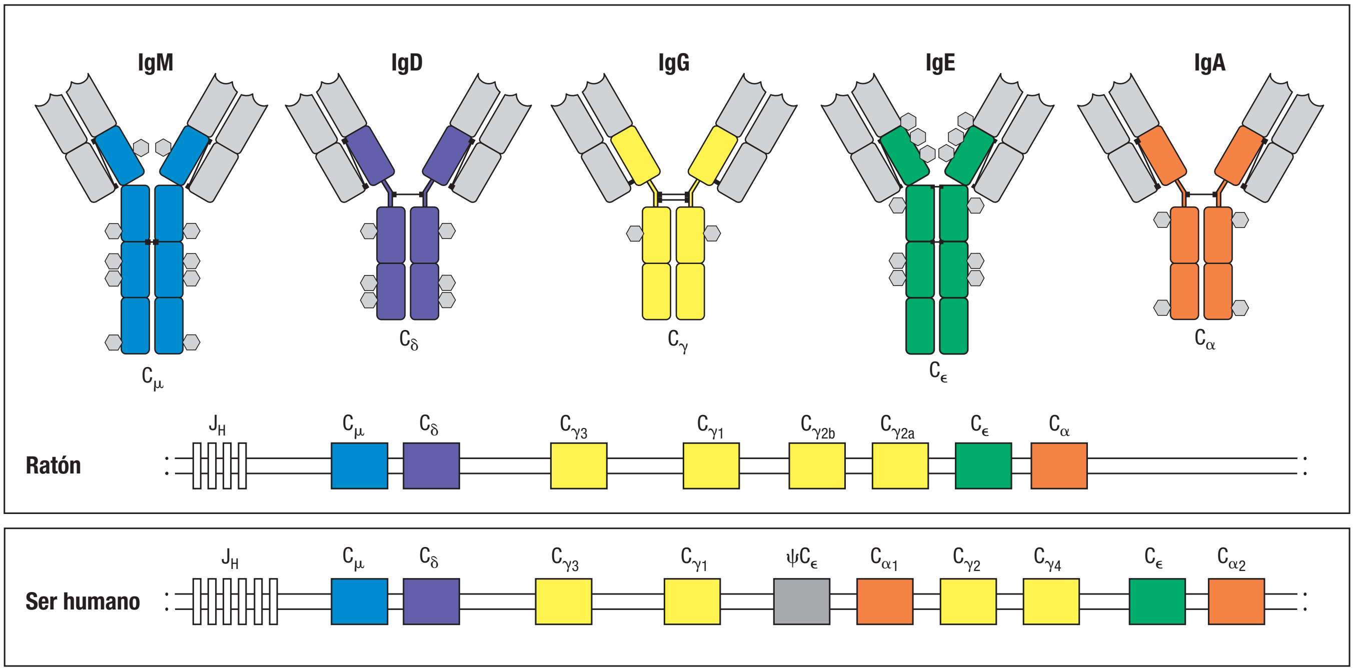


Fig. 4-17. Los isotipos de inmunoglobulina son codificados por una agrupación de genes de la región C de la cadena pesada de inmunoglobulina. Se indica la estructura general de los principales isotipos de inmunoglobulina (panel superior); el dominio de inmunoglobulina se señala como un rectángulo. Estos son codificados por genes de la región C de la cadena pesada separados, dispuestos en una agrupación, tanto en ratones como en seres humanos (panel inferior). La región constante de la cadena pesada de cada isotipo se indica con el mismo color que el segmento del gen de la región C que la codifica. La IgM y la IgE carecen de una región bisagra, pero cada una contiene un dominio de cadena pesada adicional. Nótense las diferencias de los números y de las localizaciones de los enlaces disulfuro (líneas de color negro) que enlazan las cadenas. Los isotipos también difieren en la distribución de grupos de carbohidrato ligados a N, que se muestran como hexágonos. En los seres humanos, la agrupación muestra evidencia de duplicación evolutiva de una unidad que consta de dos genes γ, un gen ε y un gen α. Uno de los genes ε es un seudogén (ψ); por eso, sólo se expresa un subtipo de IgE. Por simplicidad no se ilustran otros seudogenes, ni los detalles del exón dentro de cada gen C. Las clases de inmunoglobulinas que se encuentran en ratones se llaman IgM, IgD, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgA e IgE.

anticuerpo son suficientes para esta actividad. No obstante, la región C es esencial para reclutar la ayuda de otras células y moléculas para destruir y eliminar agentes patógenos a los cuales se ha unido el anticuerpo.

Las regiones C (porciones Fc) de los anticuerpos tienen tres funciones efectoras principales. En primer lugar, las porciones Fc de ciertos isotipos son reconocidas por **receptores Fc** especializados que expresan las células efectoras inmunitarias. Los receptores Fcγ presentes sobre la superficie de células fagocíticas como macrófagos y neutrófilos se unen a las porciones Fc de los anticuerpos IgG1 e IgG3, lo que facilita la fagocitosis de agentes patógenos cubiertos con estos anticuerpos. La porción Fc de la IgE se une a un receptor Fcε de alta afinidad sobre células cebadas, basófilos y eosinófilos activados, lo que permite a estas células mostrar respuesta a la unión de un antígeno específico al liberar mediadores inflamatorios. En segundo lugar, las porciones Fc de complejos antígeno:anticuerpo pueden unirse al complemento (fig. 1-24) e iniciar la cascada del complemento, lo que ayuda a reclutar y activar fagocitos, a la fagocitosis de microbios por fagocitos y puede destruir también de manera directa agentes patógenos. En tercer lugar, la porción Fc puede llevar anticuerpos hacia lugares a los cuales no llegarían sin transporte activo. Estos incluyen secreciones mucosas, lágrimas, leche (IgA) y la circulación sanguínea fetal mediante transferencia desde la madre (IgG). En ambos casos, la porción Fc se une a un receptor específico que transporta de modo activo la inmunoglobulina por medio de células para llegar a diferentes compartimientos del cuerpo.

La participación de la porción Fc en estas funciones efectoras se ha demostrado al estudiar inmunoglobulinas en las cuales se ha eliminado por medios enzimáticos uno u otro dominio Fc (sección 3-3) o, más recientemente, mediante ingeniería genética, que permite el mapeo detallado de los residuos de aminoácidos dentro del Fc necesarios para funciones particulares. Muchos microorganismos han respondido al potencial destructivo de la porción Fc al adquirir por evolución proteínas que se unen a dicha porción o la dividen y, así, evitar que funcione; los ejemplos son la proteína A y la proteína G de *Staphylococcus* y la proteína D de *Haemophilus*. Los investigadores han explotado estas proteínas para ayudar a mapear el Fc y como reactivos inmunitarios (Apéndice I, sección A-10). No todas las clases de inmunoglobulina tienen la misma capacidad para desempeñar cada una de las funciones efectoras. En la figura 4-16 se resumen las diferentes propiedades funcionales de cada isotipo de cadena pesada. Por ejemplo, IgG1 e IgG3 tienen mayor afinidad que IgG2 por el tipo más frecuente de receptor Fc.

4-14 Las células B indiferenciadas maduras expresan tanto IgM como IgD en su superficie

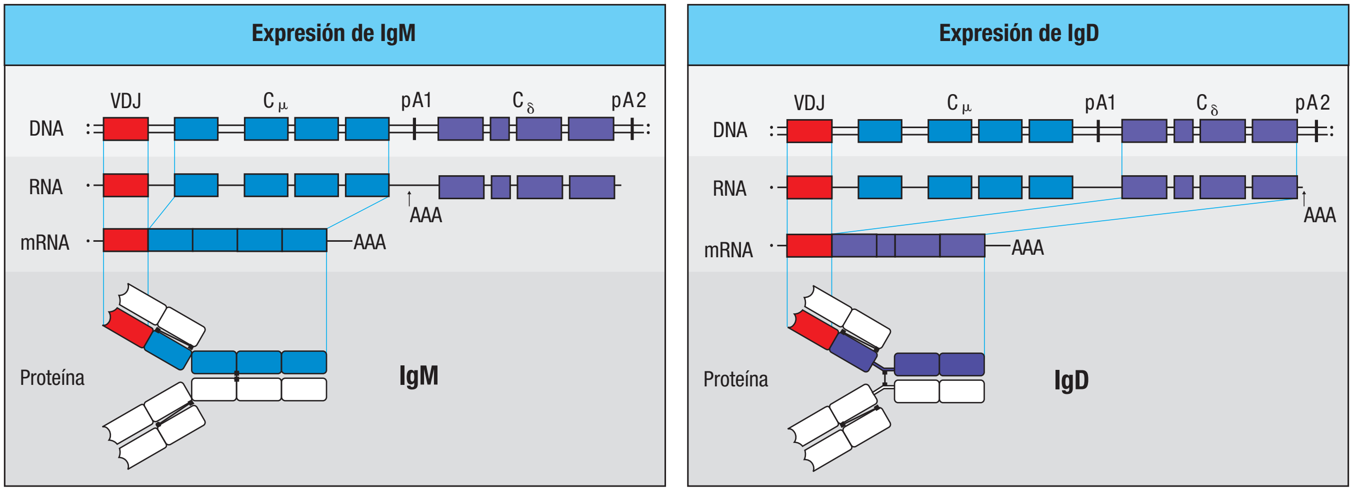
Los genes C_H de inmunoglobulina forman una agrupación grande que abarca alrededor de 200 kb hasta el lado 3′ de los segmentos génicos J_H (fig. 4-17). Cada gen C_H se divide en varios exones (que no se muestran en la figura), cada uno de los cuales corresponde a un dominio de inmunoglobulina individual en la región C plegada. El gen que codifica la región C μ yace más cerca de los segmentos génicos J_H y por lo tanto más cerca del exón de la región V_H ensamblada (exón VDJ) después de reordenamiento de DNA. Una vez que se completa el reordenamiento, se produce un transcrito de cadena pesada μ completo. Cualquier segmento génico J_H que quede entre el gen V ensamblado y el gen C_μ, se elimina durante el procesamiento de RNA para generar el mRNA maduro. Por tanto, las cadenas pesadas μ son las primeras en expresarse y la IgM es la primera inmunoglobulina que se produce durante el desarrollo de las células B.

En posición inmediatamente 3′ al gen μ yace el gen δ, que codifica la región C de la cadena pesada de IgD (fig. 4-17). La IgD se coexpresa con IgM sobre la superficie de casi todas las células B maduras, aunque este isotipo sólo se secreta en cantidades pequeñas por células plasmáticas y se desconoce su función. De hecho, los ratones que carecen de los exones C_δ parecen tener un sistema inmunitario en esencia normal. Las células B que expresan IgM e IgD no han pasado por cambio de clase que, como se describirá, comprende un cambio irreversible en el DNA. En cambio, estas células producen un largo transcrito de mRNA primario que se divide y se empalma de manera diferencial para generar una de dos moléculas de mRNA distintas. En una, el exón VDJ está enlazado a los exones C_μ para codificar una cadena pesada μ, y en la otra a los exones C_δ para codificar una cadena pesada δ (fig. 4-18). El procesamiento del transcrito de mRNA largo es regulado por el desarrollo; las células B inmaduras generan la mayor parte del transcrito μ y las maduras principalmente δ junto con una parte de μ. Cuando una célula B se activa, deja de coexpresar IgD e IgM, sea porque las secuencias μ y δ se han eliminado como consecuencia de un cambio de clase o, en células plasmáticas que secretan IgM, porque la transcripción desde el promotor V_H ya no se extiende por los exones C_δ.

4-15 Las formas transmembrana y secretada de las inmunoglobulinas se generan a partir de transcritos alternativos de la cadena pesada

Las inmunoglobulinas de todas las clases pueden producirse como un receptor unido a la membrana o como anticuerpos secretados. Todas las células B inicial-

Fig. 4-18. La coexpresión de IgD e IgM se regula por medio de procesamiento de RNA. En células B maduras, la transcripción iniciada en el promotor V_H se extiende a través de los exones tanto C_μ como C_δ. Esta transcripción primaria larga después se procesa mediante división y poliadenilación (AAA), y por medio de corte y empalme. La división y poliadenilación en el sitio μ (pA1) y el corte y empalme entre exones C_μ genera un mRNA que codifica la cadena pesada μ (panel izquierdo). La división y poliadenilación en el sitio δ (pA2) y un patrón diferente de corte y empalme que elimina los exones C_μ produce un mRNA que codifica la cadena pesada δ (panel derecho). Por simplicidad no se muestran todos los exones de la región C individuales.



mente expresan la forma transmembrana de la IgM; después de la estimulación por un antígeno, parte de su progenie se diferencia en células plasmáticas que producen anticuerpos IgM, mientras que otras sufren un cambio de clase para expresar inmunoglobulinas transmembrana de una clase diferente, lo cual va seguido por la producción de anticuerpos secretados de la nueva clase. Las formas de membrana de todas las clases de inmunoglobulina son monómeros que comprenden dos cadenas pesadas y dos ligeras: IgM e IgA sólo se polimerizan cuando se han secretado. En su forma unida a la membrana, la cadena pesada de la inmunoglobulina tiene un dominio transmembrana hidrófobo de alrededor de 25 residuos de aminoácidos en el extremo carboxilo, que la fija a la superficie del linfocito B. Este dominio no aparece en la forma secretada, cuyo extremo carboxilo es una cola hidrófila secretora. Los extremos carboxilo de las formas transmembrana y secretada de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas están codificados en dos exones, y la producción de las dos formas se logra por medio del procesamiento alternativo del RNA (fig. 4-19). Los últimos dos exones de cada gen C_H contienen las secuencias que codifican las regiones secretada y transmembrana, respectivamente; si el transcrito primario se divide y se poliadenila en un sitio ubicado en flujo descendente de estos exones, la secuencia que codifica el extremo carboxilo de la forma secretada se elimina mediante corte y empalme y se produce la inmunoglobulina de superficie celular. Por otra parte, si el transcrito primario se divide en el sitio de poliadenilación localizado antes de los últimos dos exones, sólo puede producirse la molécula secretada. El procesamiento diferencial del RNA del exón C_μ se ilustra en la figura 4-19, y ocurre de la misma manera en todos los isotipos. En las células B activadas que se diferencian para convertirse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, casi todos los transcritos son cortados y empalmados para generar la forma secretada en vez de la forma transmembrana de cualquier isotipo de cadena pesada que la célula B esté expresando.

4-16 La IgM y la IgA pueden formar polímeros

Si bien todas las moléculas de inmunoglobulina están construidas a partir de una unidad básica de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, tanto la IgM como la IgA pueden formar multímeros de estas estructuras fundamentales (fig. 4-20). Las regiones C de la IgM y de la IgA incluyen una “cola” (apéndice) de 18 aminoácidos que contiene un residuo de cisteína esencial para la polimerización. Una cadena polipeptídica de 15 kDa separada, llamada la cadena J, promueve la polimerización al unirse a las cisteínas de esta cola, que sólo se encuentra en las formas secretadas de las cadenas μ y α. (Esta cadena J no debe confundirse con la región J de la inmunoglobulina codificada por un segmento génico J; véase la sección 4-2.) En el caso de la IgA, se requiere polimerización para el transporte a través de los epitelios (cap. 9). Las moléculas de IgM se encuentran como pentámeros, y en ocasiones como hexámeros (sin cadena J), en el plasma, mientras que la mayoría de la IgA se encuentra como un dímero en secreciones mucosas, pero como un monómero en el plasma.

También se cree que la polimerización de las inmunoglobulinas es importante en la unión de anticuerpos a epítopos repetitivos. Una molécula de anticuerpo tiene al menos dos sitios de unión a antígeno idénticos, cada uno de los cuales posee una afinidad, o fuerza de unión, determinada por el antígeno (Apéndice I, sección A-9). Si el anticuerpo se fija a múltiples epítopos idénticos sobre un antígeno diana, sólo se disociará cuando todos los sitios de unión se hayan separado. Por consiguiente, la velocidad de disociación de todo el anticuerpo será mucho más baja que la velocidad de disociación de un sitio de unión individual; de este modo, múltiples sitios de unión dan al anticuerpo una mayor fuerza de unión total, o **avidez**.

Esta consideración tiene particular importancia para la IgM pentamérica, que tiene 10 sitios de unión a antígeno. Los anticuerpos IgM suelen reconocer epítopos repetitivos como los que están en los polisacáridos de la pared celular bacteriana, pero sitios de unión individuales a menudo tienen baja afinidad por-

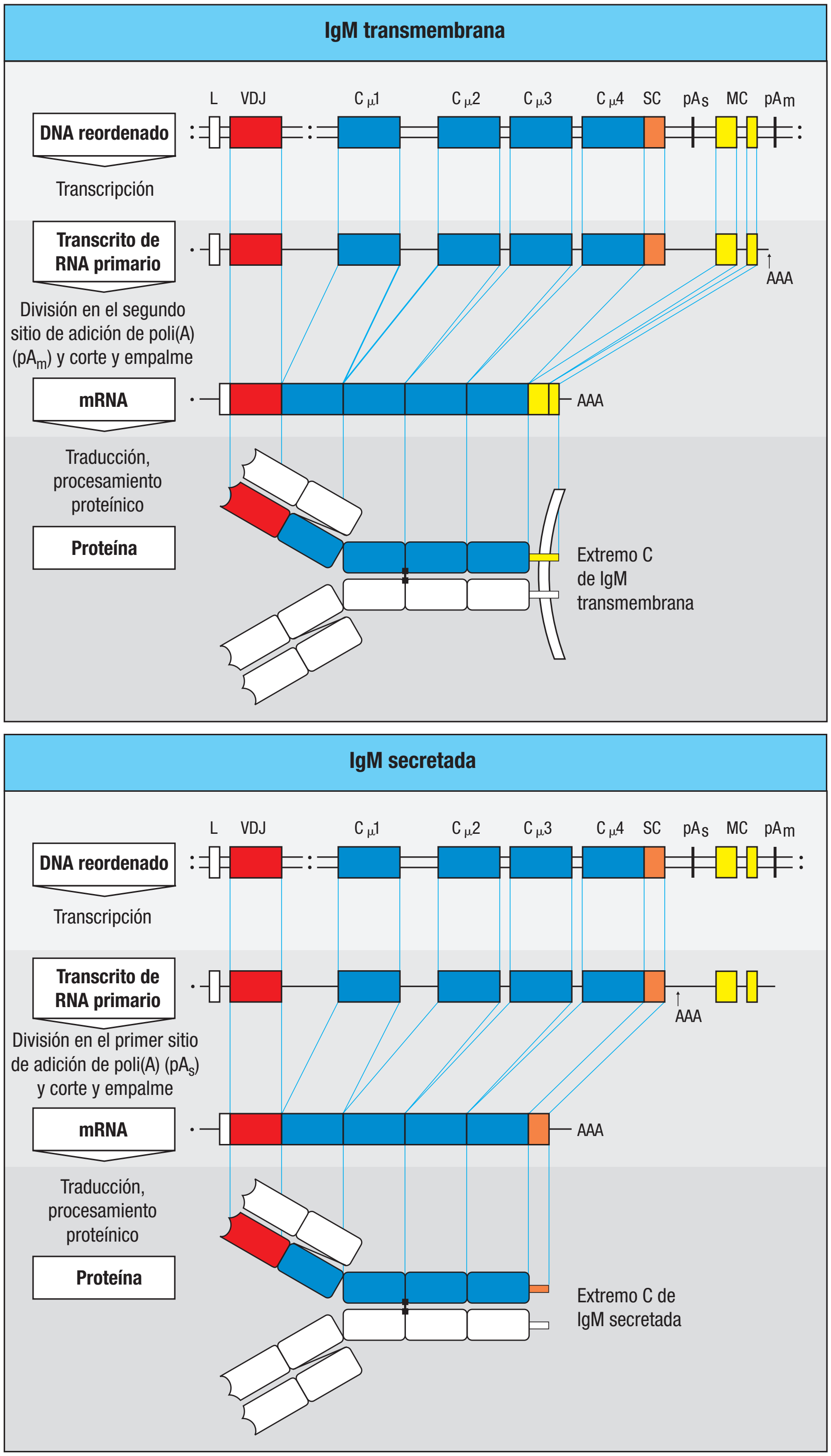

IgM transmembrana
L
VDJ
C μ1
C μ2
C μ3
C μ4
SC
pAs
MC
pAm
DNA reordenado
Transcripción
Transcrito de RNA primario
AAA
División en el segundo sitio de adición de poli(A) (pAm) y corte y empalme
mRNA
AAA
Traducción, procesamiento proteínico
Proteína
Extremo C de IgM transmembrana
IgM secretada
L
VDJ
C μ1
C μ2
C μ3
C μ4
SC
pAs
MC
pAm
DNA reordenado
Transcripción
Transcrito de RNA primario
AAA
División en el primer sitio de adición de poli(A) (pAs) y corte y empalme
mRNA
AAA
Traducción, procesamiento proteínico
Proteína
Extremo C de IgM secretada

Fig. 4-19. Las formas de inmunoglobulinas transmembrana y secretada derivan de la misma secuencia de cadena pesada mediante el procesamiento alternativo del RNA. Cada gen de la cadena pesada C tiene dos exones (codificadores de membrana [MC], en color amarillo) que codifican la región transmembrana y la cola citoplásmica de la forma transmembrana, y una secuencia codificadora de secreción (SC) (en anaranjado) que codifica el extremo carboxilo de la forma secretada. En el caso de la IgD, la secuencia SC está presente en un exón separado, pero para los otros isotipos, incluso para IgM como se muestra aquí, la secuencia SC es contigua con el último exón del dominio C. Los eventos que dictan si un RNA de cadena pesada produce una inmunoglobulina secretada o transmembrana ocurren durante el procesamiento del transcrito inicial. Cada gen de la cadena pesada C tiene dos sitios de poliadenilación potenciales (que se muestran como pA_s y pA_m). En el panel superior, el transcrito se divide y se poliadenila (AAA) en el segundo sitio (pA_m). El empalme entre un sitio localizado entre el exón $C_\mu4$ y la secuencia SC, y un segundo sitio ubicado en el extremo 5′ de los exones MC, da por resultado la eliminación de la secuencia SC y la unión de los exones MC al exón $C_\mu4$. Esto genera la forma transmembrana de la cadena pesada.

que la IgM se produce en etapas tempranas de las respuestas inmunitarias, antes de la hipermutación somática y de la maduración de la afinidad. La unión en múltiples sitios compensa esto; mejora de manera notoria la fuerza de unión funcional general.

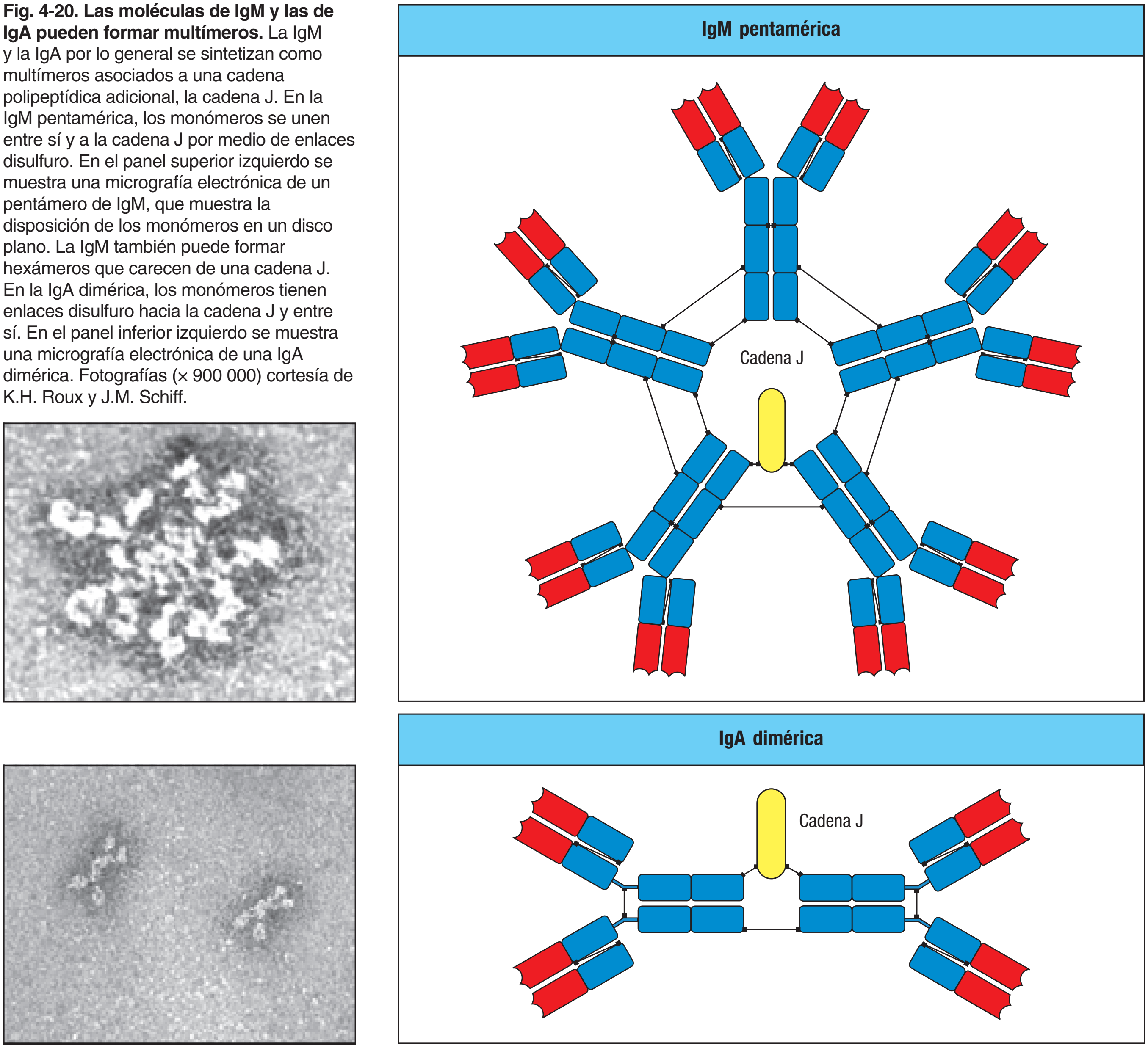


Fig. 4-20. Las moléculas de IgM y las de IgA pueden formar multímeros. La IgM y la IgA por lo general se sintetizan como multímeros asociados a una cadena polipeptídica adicional, la cadena J. En la IgM pentamérica, los monómeros se unen entre sí y a la cadena J por medio de enlaces disulfuro. En el panel superior izquierdo se muestra una micrografía electrónica de un pentámero de IgM, que muestra la disposición de los monómeros en un disco plano. La IgM también puede formar hexámeros que carecen de una cadena J. En la IgA dimérica, los monómeros tienen enlaces disulfuro hacia la cadena J y entre sí. En el panel inferior izquierdo se muestra una micrografía electrónica de una IgA dimérica. Fotografías (× 900 000) cortesía de K.H. Roux y J.M. Schiff.

Resumen

Las clases de inmunoglobulinas se definen por sus regiones C de la cadena pesada; diversos genes de la región C codifican diferentes isotipos de la cadena pesada. Los genes de la región C de la cadena pesada yacen en una agrupación en posición 3′ de los segmentos génicos V y J. Un exón de la región V reordenado de manera productiva se expresa inicialmente en asociación con los genes C_H μ y δ, que se coexpresan en células B indiferenciadas mediante corte y empalme alternativo de un transcrito de mRNA que contiene los exones C_H tanto μ como δ. Además, las células B pueden expresar cualquier clase de inmunoglobulina como un receptor de antígeno unido a la membrana o como un anticuerpo secretado. Esto se logra por medio del corte y empalme diferencial del mRNA para incluir exones que codifican un ancla de membrana hidrófoba o una cola secretable. De esta manera, el anticuerpo que una célula secreta en el momento de la activación reconoce el antígeno que inicialmente activó a la célula B a través de su receptor de antígeno. El mismo exón de la región V después puede relacionarse con cualquiera de los otros isotipos para dirigir la producción de anticuerpos de diferentes clases. Este proceso de cambio de clase se comenta en la siguiente parte del capítulo.

Diversificación secundaria del repertorio de anticuerpos

La recombinación V(D)J mediada por RAG descrita en la primera parte del capítulo se encarga del repertorio de anticuerpos inicial de las células B que se desarrollan en la médula ósea. Estas mutaciones somáticas (en forma de reordenamientos génicos) ensamblan los genes que producen el repertorio primario de inmunoglobulinas, lo cual ocurre sin interacción de células B con antígenos. Aunque este repertorio primario es amplio, puede ocurrir mayor diversificación que incrementa tanto la capacidad de las inmunoglobulinas para reconocer antígenos extraños y unirse a ellos, como las capacidades efectoras de los anticuerpos expresados. Esta fase secundaria de diversificación ocurre en las células B activadas y es impulsada en su mayor parte por los antígenos. La diversificación se logra por medio de tres mecanismos, **hipermutación somática**, **conversión génica**, y **cambio de clase** o **recombinación de cambio de clase**, que alteran de distintos modos la secuencia de la inmunoglobulina secretada (fig. 4-21). La recombinación de cambio de clase sólo involucra a la región C: reemplaza la región C de la cadena pesada C_μ original por una región C alternativa, lo que aumenta la diversidad funcional del repertorio de inmunoglobulinas. La hipermutación somática y la conversión génica afectan la región V. La hipermutación somática diversifica el repertorio de anticuerpos al introducir mutaciones puntuales en las regiones V

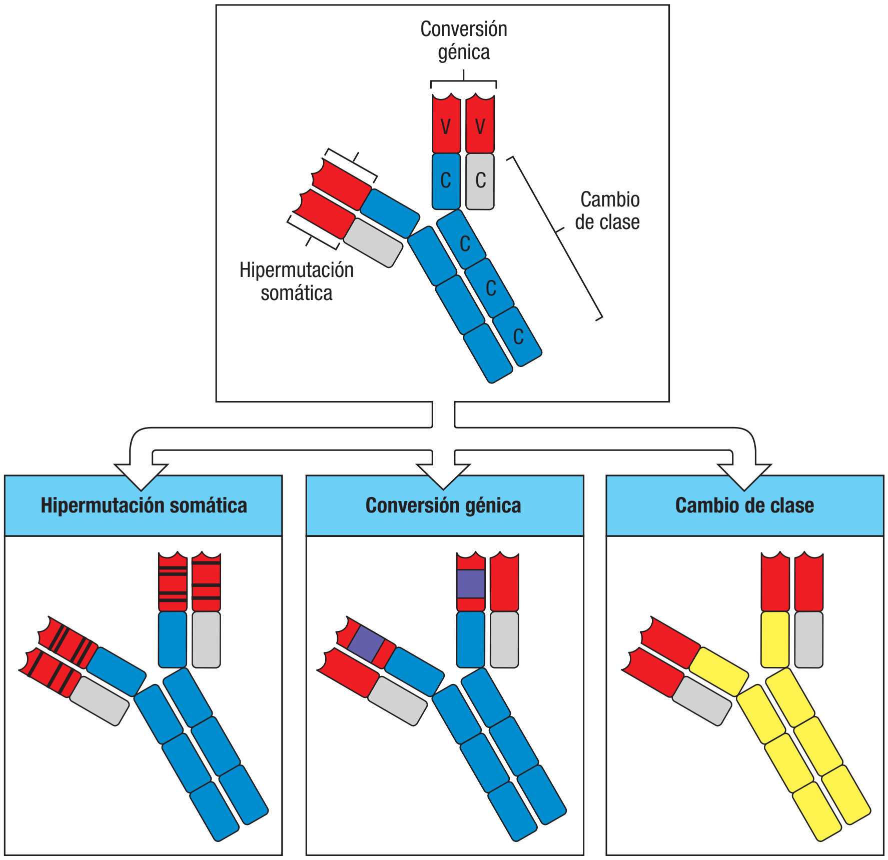


Fig. 4-21. El repertorio de anticuerpos primario se diversifica mediante tres procesos que modifican el gen de inmunoglobulina reordenado. El repertorio de anticuerpos primario inicialmente está compuesto de IgM que contiene regiones variables producidas por medio de recombinación V(D)J. Esta amplia gama de reactividad puede modificarse más mediante hipermutación somática, conversión génica y recombinación de cambio de clase en los loci de inmunoglobulina. La hipermutación somática origina la introducción de mutaciones (que se muestran como líneas de color azul) en las regiones V de las cadenas pesada y ligera (rojo), que alteran la afinidad del anticuerpo por su antígeno. En la conversión génica, la región V reordenada se modifica por medio de la introducción de secuencias derivadas de seudogenes del segmento génico V, lo que crea especificidades de anticuerpo adicionales. En la recombinación de cambio de clase, las regiones C de la cadena pesada μ originales (azul) son reemplazadas por regiones de cadena pesada de otro isotipo (mostradas en amarillo), que modifican la actividad efectora del anticuerpo, no así su especificidad por antígeno.

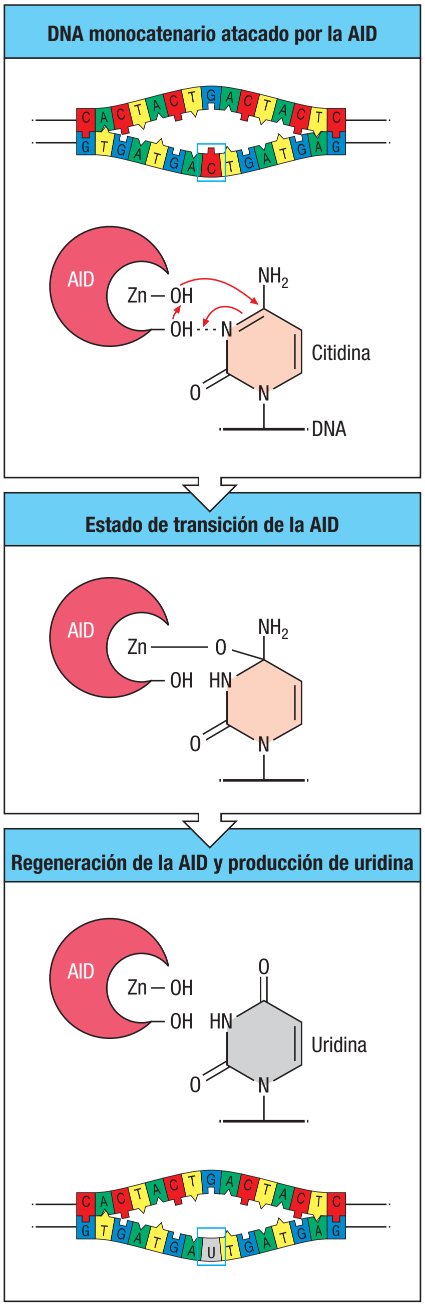

DNA monocatenario atacado por la AID
C A C T A C T G A C T A C T C
G T G A T G A C T G A T G A G
AID
Zn – OH
OH
NH$_2$
N
Citidina
O
N
DNA
Estado de transición de la AID
AID
Zn
O
NH$_2$
OH
HN
O
N
Regeneración de la AID y producción de uridina
AID
Zn – OH
OH
O
HN
Uridina
O
N
C A C T A C T G A C T A C T C
G T G A T G A U T G A T G A G

Fig. 4-22. La desaminasa de citidina inducida por activación (AID) es la iniciadora de mutaciones en la hipermutación somática, en la conversión génica y en el cambio de clase. La actividad de la AID, que sólo se expresa en las células B, requiere acceso a la cadena lateral de citidina de una molécula de DNA monocatenario (primer panel), que por lo general se evita por los enlaces de hidrógeno del DNA bicatenario. La AID inicia el ataque nucleófilo sobre el anillo de citosina (segundo panel), que se resuelve mediante la desaminación de la citidina para formar uridina (tercer panel).

de ambas cadenas, lo que altera la afinidad del anticuerpo por el antígeno. La conversión génica diversifica el repertorio de anticuerpos primario en algunos animales; reemplaza bloques de secuencias de las regiones V por secuencias derivadas de las regiones V de seudogenes. Al igual que la recombinación V(D)J mediada por RAG, estos procesos involucran eventos de mutación somática de los genes que codifican inmunoglobulinas, pero al contrario de la recombinación V(D)J, todos inician mediante una enzima llamada **desaminasa de citidina inducida por activación (AID)**, que se expresa de manera específica en las células B; no ocurren en genes de receptores de célula T. El mecanismo de inicio que fundamenta todos estos procesos es similar y por consiguiente se empezará por una descripción general de las enzimas implicadas.

4-17 La desaminasa de citidina inducida por activación introduce mutaciones en genes transcritos en células B

La enzima AID inicialmente se identificó como un gen que se expresa de modo específico en el momento de la activación de las células B. Su importancia en la diversificación de los anticuerpos se reveló por medio de análisis de ratones con bloqueo de la expresión de la AID, lo que demostró falta de hipermutación somática y de recombinación de cambio de clase. También se han identificado seres humanos con mutaciones en la AID que carecen de cambio de clase y de hipermutación somática. La secuencia de la AID se relaciona con la de una proteína conocida por las siglas APOBEC1 (enzima editora de mRNA de apolipoproteína B, polipéptido catalítico 1), que convierte a la citosina del mRNA de apolipoproteína B en uracilo mediante desaminación; así, al principio se creyó que la AID actuaba como una desaminasa de citidina de mRNA. Aunque esto aún es una posibilidad, pruebas actuales sugieren que la AID también puede actuar como una desaminasa de citidina de DNA, que desamina de manera directa los residuos de citidina de los genes de inmunoglobulina y los transforma en uridina. La AID puede unirse al DNA monocatenario y desaminarlo, pero no al DNA de doble cadena. De este modo, para que la AID actúe, la doble hélice de DNA se debe desenrollar localmente de forma transitoria, y esto parece suceder como resultado de la transcripción de secuencias cercanas. Por analogía con otras desaminasas de citidina, se cree que la AID inicia un ataque nucleófilo sobre el anillo de pirimidina de la citidina expuesta (fig. 4-22). Otras enzimas de reparación de DNA ubicuas cooperan con la AID para alterar más la secuencia del DNA monocatenario (fig. 4-23). El residuo uracilo producido por la AID puede ser el sustrato para la enzima de reparación por escisión de bases de uracilo-DNA-glucosilasa (UNG), que elimina la base pirimidina para formar un sitio abásico en el DNA. La endonucleasa apúrica/apirimídica 1 (APE1) puede escindir el resto del residuo, lo que produce una mella en una sola cadena del DNA en el sitio de la citosina original. La UNG y la APE1 actúan en todas las células para reparar con eficiencia las conversiones frecuentes de citosina en uracilo y los sitios carentes de base que ocurren como resultado de daño espontáneo del DNA. La AID sólo es funcional en las células B activadas y al incrementar en forma considerable el daño del DNA presente en los genes de inmunoglobulinas, aumenta en gran medida la probabilidad de que este daño sea reparado de modo incorrecto y provoque una mutación.

Los tres tipos de alteraciones pueden provocar tipos de mutación bastante distintos en el gen de inmunoglobulina; la extensión del cambio inicial en el DNA corresponde, a grandes rasgos, a la naturaleza de la mutación final (fig. 4-24). Estas mutaciones se describen con mayor detalle en las tres secciones siguientes. Si sólo la AID actúa sobre el DNA, únicamente ocurrirá hipermutación somática. Los sitios abásicos generados por la UNG también pueden dar lugar a hipermutación somática por sustitución de nucleótidos en el momento de la replicación. Se cree que las mellas de cadena individual generadas por la APE1 son una señal requerida para iniciar el proceso de replicación con molde usando secuencias homólogas que ocurre en la conversión génica. Por último, se cree que una alta densidad de mellas de cadena individual en regiones específicas que flanquean genes de la región C, genera las roturas de doble cadena escalonadas que se requieren para el cambio de clase.

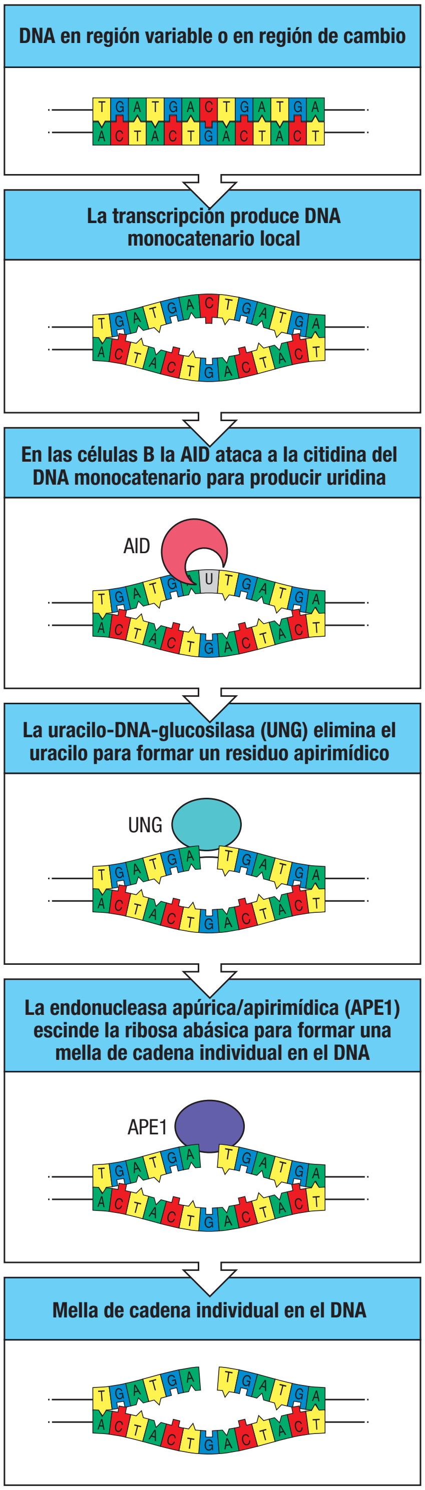
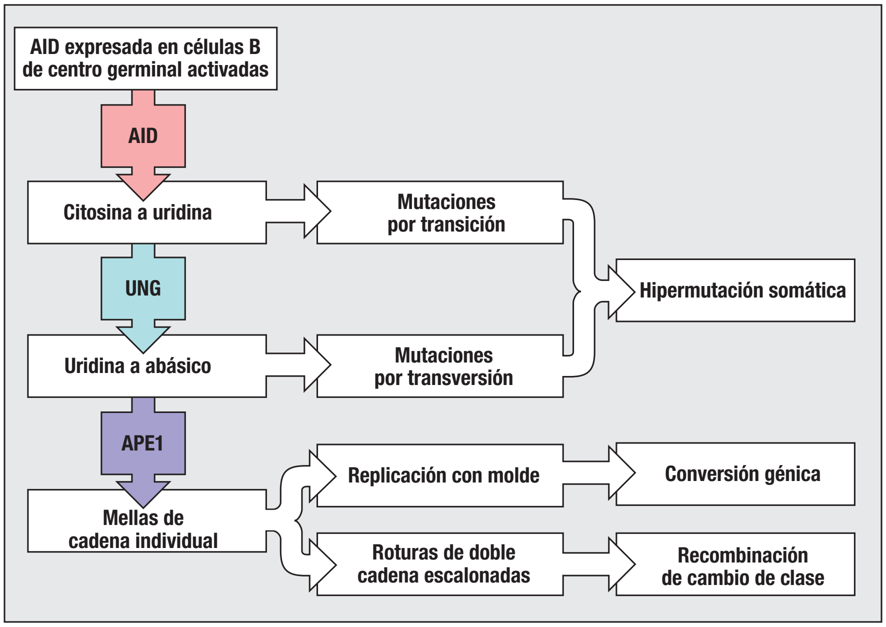

DNA en región variable o en región de cambio
TGATGACTGATGA
ACTACTGACTACT
La transcripción produce DNA monocatenario local
En las células B la AID ataca a la citidina del DNA monocatenario para producir uridina
AID
U
La uracilo-DNA-glucosilasa (UNG) elimina el uracilo para formar un residuo apirimídico
UNG
La endonucleasa apúrica/apirimídica (APE1) escinde la ribosa abásica para formar una mella de cadena individual en el DNA
APE1
Mella de cadena individual en el DNA

Fig. 4-23. Generación de mellas en una sola cadena del DNA por medio de la acción secuencial de la AID, de la uracilo-DNA-glucosilasa (UNG) y de la endonucleasa apúrica/apirimídica 1 (APE1). El DNA bicatenario (primer panel) se hace accesible a la AID mediante transcripción localizada que desenrolla la hélice de DNA (segundo panel). La AID, que se expresa de manera específica en las células B activadas, actúa para convertir los residuos de citidina en residuos de uridina (tercer panel). A continuación las enzimas de reparación de DNA ubicuas UNG y APE1 actúan sobre la uridina primero para eliminar el anillo de uracilo que forma un sitio abásico (cuarto panel) y después para eliminar el residuo ribosa abásico de la cadena de DNA (quinto panel), lo que da pie a la formación de una mella en una sola cadena del DNA (sexto panel).

4-18 Los genes de la región V reordenados se diversifican más por medio de hipermutación somática

La hipermutación somática opera sobre las células B en órganos linfoides periféricos después de que se han ensamblado los genes funcionales de inmunoglobulina. Eso introduce mutaciones puntuales en todo el exón de la región V reordenado a una tasa muy alta, lo que genera receptores de célula B mutantes sobre la superficie de dichas células (fig. 4-25). En ratones y en seres humanos, la hipermutación somática ocurre en centros germinales sólo después de que las células B maduras han sido activadas por su antígeno correspondiente y asimismo requiere señales provenientes de las células T activadas. La hipermutación somática se dirige de preferencia hacia regiones V reordenadas, que se transcriben de manera activa en las células B y no ocurre en loci inactivos, porque la AID requiere un sustrato de DNA monocatenario. Otros genes transcritos que se

Fig. 4-24. La AID inicia procesos que provocan hipermutación somática, conversión génica y recombinación de cambio de clase. La hipermutación somática ocurre mediante mutaciones por transición (C a T, o G a A) cuando el uracilo producido a través de la acción de la AID es reconocido como una T por las polimerasas de DNA. Si la UNG ha generado un sitio abásico, la replicación sin molde a través del sitio puede generar mutaciones por transición o por transversión. La conversión génica parece iniciar por la presencia de mellas de cadena única, seguida por la replicación de DNA que usa seudogenes homólogos como molde para la reparación. Si las mellas de cadena individual simultáneamente se convierten en roturas de doble cadena escalonadas en dos regiones diferentes que flanqueen genes de la región C (regiones de cambio), la maquinaria de reparación de roturas de doble cadena de la célula puede provocar que las roturas vuelvan a unirse de tal manera que induce un cambio de clase.


AID expresada en células B de centro germinal activadas
AID
Citosina a uridina
Mutaciones por transición
UNG
Hipermutación somática
Uridina a abásico
Mutaciones por transversión
APE1
Replicación con molde
Conversión génica
Mellas de cadena individual
Roturas de doble cadena escalonadas
Recombinación de cambio de clase

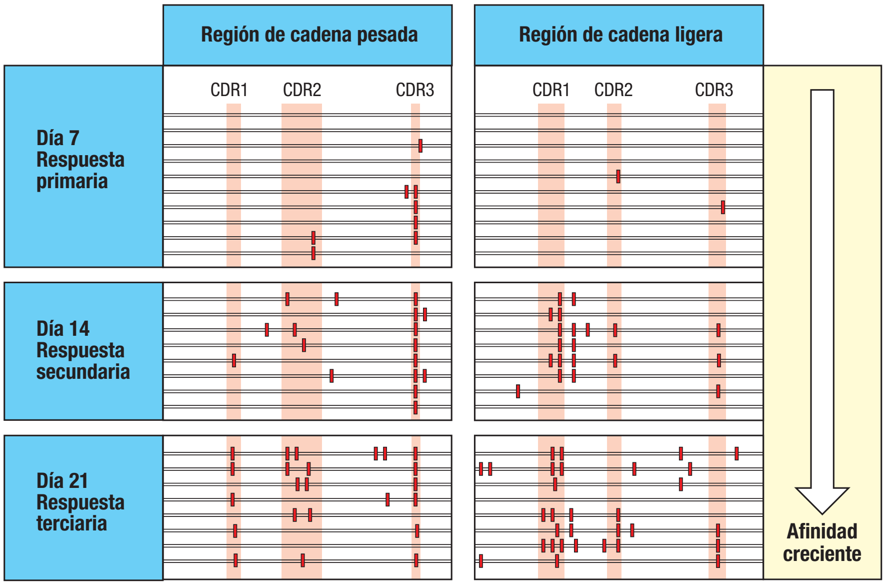


Fig. 4-25. La hipermutación somática introduce mutaciones en la región variable reordenada de inmunoglobulina que mejoran la unión al antígeno. En algunas circunstancias es posible rastrear en el proceso de hipermutación somática por medio de la secuenciación de regiones variables de inmunoglobulina de hibridomas establecidos en diferentes momentos después de una inmunización. Aquí se describe el resultado de un experimento de este tipo. Cada región variable se representa mediante una línea horizontal, en la cual las posiciones de las regiones que determinan complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3 se muestran como regiones sombreadas. Las mutaciones se representan por medio de barras coloreadas. En el transcurso de algunos días después de la inmunización, las regiones V dentro de una clona particular de células B reactivas empiezan a adquirir mutaciones, las cuales se acumulan en el transcurso de las siguientes semanas (paneles superiores). Las células B cuyas regiones variables han acumulado mutaciones perjudiciales y ya no pueden unirse al antígeno, mueren. Las células B cuyas regiones variables han adquirido mutaciones que mejoran la unión al antígeno son capaces de competir con mayor eficacia por él y reciben señales que impulsan su proliferación y su expansión. Este proceso de mutación y selección puede continuar en el centro germinal del ganglio linfático a través de múltiples ciclos en las respuestas inmunitarias secundaria y terciaria (paneles centrales e inferiores). De esta manera, con el tiempo, mejora la eficiencia de unión al antígeno de la respuesta del anticuerpo.

expresan en las células B, como las regiones C, no se afectan tanto, mientras que los genes V_H y V_L reordenados mutan incluso si son reordenamientos no productivos y se transcriben pero no se expresan como una proteína.

La hipermutación somática en genes funcionales de la región V tiene consecuencias diversas. Las mutaciones que alteran las secuencias de aminoácidos en las regiones estructurales conservadas tienden a alterar la estructura básica de los anticuerpos y se seleccionan en forma negativa porque el proceso ocurre en el centro germinal, donde clonas de células B compiten entre sí por la interacción con el antígeno. Se favorece la supervivencia de las clonas que tienen la mayor afinidad por el antígeno. Algunas de las moléculas de inmunoglobulina mutantes se unen a los antígenos mejor que los receptores de célula B originales y las células B que las expresan son preferentemente seleccionadas para madurar y convertirse en células secretoras de anticuerpos. Esto origina un fenómeno llamado **maduración por afinidad** de la población de anticuerpos, la cual se discutirá con mayor detalle en los capítulos 9 y 10. El resultado de la selección de la unión a antígenos potenciada es que los cambios de base que alteran secuencias de aminoácidos, y por lo tanto la estructura de las proteínas, tienden a estar agrupados en las CDR, mientras que las mutaciones silenciosas que preservan la secuencia de aminoácidos y no alteran la estructura de las proteínas están dispersas en toda la región V.

Deficiencia de desaminasa de citidina inducida por activación (AID)

Por otro lado, el patrón de cambios de bases en los genes de la región V no productivos ilustra el resultado de la hipermutación somática sin selección de la unión a antígenos potenciada y puede revelar mejor el proceso subyacente. Los cambios de bases están distribuidos en toda la región V, pero no por completo de manera aleatoria: hay ciertos “puntos calientes” en los que se concentran las mutaciones, que indican una preferencia por motivos cortos característicos de cuatro o cinco nucleótidos, y quizá también por ciertas características estructurales secundarias poco definidas. Como se expuso en la sección 4-17, se cree que la desaminación de la citidina por medio de la enzima AID es el principal mecanismo que subyace a la hipermutación somática. La desaminación de citidina para formar uracilo explica algunos de los sesgos conocidos de la hipermutación somática, como mutaciones de tipo transición de C a T o de G a A. Es más difícil explicar cómo la desaminación de residuos de C podría originar mutaciones en pares de bases A-T, que también son frecuentes en la hipermutación somática. Es posible que cuando los mecanismos de reparación se desencadenan por un apareamiento erróneo U-G, se generen mellas en el DNA y haya una reparación más extensa y propensa a errores mediante la replicación de DNA, lo que provoca mutaciones en pares de bases A-T adyacentes. Cuando se crea una mella en una sola cadena por medio de la APE1, una replicación similarmente relajada también podría producir mutaciones por transversión sin participación de molde. Se desconoce la relación entre estos mecanismos de mutación y la reparación de roturas de doble cadena de DNA, que también se relacionan con la mutación de regiones V.

A diferencia de las células B, toda la diversidad de los receptores de las células T se genera durante el reordenamiento de genes y no ocurre hipermutación somática en las regiones V reordenadas en dichas células. Esto significa que la variabilidad de las regiones CDR1 y CDR2 se limita a la de los segmentos génicos V de la línea germinal y que la mayor parte de la diversidad se enfoca en las regiones CDR3. El argumento más fuerte respecto a la causa de que las células T no experimenten hipermutación somática ratifica que la hipermutación es sólo una especialización adaptativa para que las células B sinteticen anticuerpos secretados de afinidad muy alta que desempeñarán con eficiencia sus funciones efectoras. Dado que las células T no necesitan esta capacidad, y puesto que los cambios perjudiciales de las especificidades de unión a receptores en las células T maduras son en potencia más perjudiciales para la respuesta inmunitaria que los que ocurren en las células B, en las células T nunca ha evolucionado la hipermutación somática.

Ciertas interrogantes que rodean a la hipermutación somática aún no se han resuelto. Por ejemplo, no es claro por qué las mutaciones parecen dirigirse de manera selectiva a los genes codificadores de inmunoglobulinas, aunque se sospecha que participan los potenciadores y los promotores de dichas moléculas. Sin embargo, aún quedan secuencias específicas por definir dentro de estas regiones que establecen a un gen como diana para experimentar mutaciones. Además, los promotores de inmunoglobulinas pueden reclutar polimerasas de reparación muy propensas a errores que pueden replicar a través de regiones de DNA dañadas.

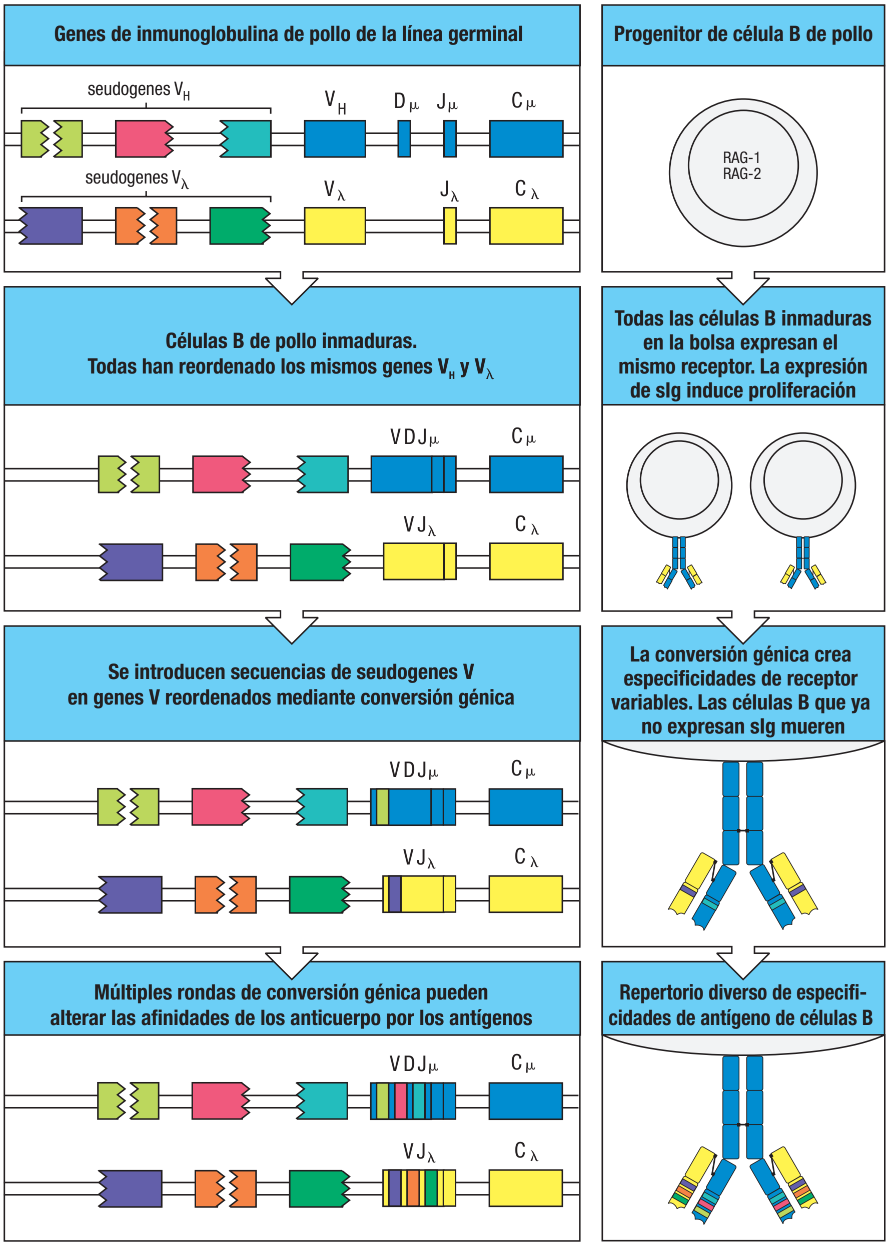
4-19 En algunas especies casi toda la diversificación de los genes de inmunoglobulina ocurre después del reordenamiento génico

En aves, conejos, ganado vacuno, cerdos, ovejas y caballos hay poca o ninguna diversidad de línea germinal en los segmentos génicos V, D y J que se reordenan para formar los genes de los receptores de célula B originales y las secuencias de la región V reordenadas son idénticas o similares en casi todas las células B inmaduras. Estas últimas después migran hacia microambientes especializados, el mejor conocido de los cuales es la bolsa de Fabricio en los pollos. Ahí, las células B proliferan con rapidez y sus genes de inmunoglobulina reordenados se diversifican más. En aves y conejos esto ocurre principalmente mediante la **conversión génica**, un proceso por medio del cual secuencias cortas del gen de la región V reordenado que se expresa son reemplazadas por secuencias provenientes de un seudogén del segmento génico V ubicado en flujo ascendente (fig. 4-26). Parece ser que la conversión génica se relaciona con la hipermutación somática por su mecanismo, puesto que se ha mostrado que la conversión génica en una línea de células B de pollo requiere la AID. Se cree que las mellas de cadena individual generadas por la APE1 después de la desaminación de los residuos de citosina son la señal que inicia un proceso de reparación dirigido por homología en el cual un segmento génico V homólogo se usa como molde para la replicación de DNA que repara al gen de la región V.

En el ganado ovino y en el vacuno, la diversificación de las inmunoglobulinas es el resultado de la hipermutación somática, que ocurre en un órgano conocido como la placa de Peyer del íleon. La hipermutación somática, independiente de células T y de un antígeno impulsor particular, también contribuye con la diversificación de las inmunoglobulinas en las aves, en las ovejas y en los conejos.

4-20 El cambio de clase permite que el mismo exón V_H ensamblado se asocie con diferentes genes C_H en el transcurso de una respuesta inmunitaria

Los exones de la región V_H expresados por cualquier célula B dada se determinan durante su diferenciación temprana en la médula ósea y, aunque después pueden modificarse por hipermutación somática, no ocurre más recombinación V(D)J.



Genes de inmunoglobulina de pollo de la línea germinal

Progenitor de célula B de pollo

Células B de pollo inmaduras. Todas han reordenado los mismos genes V_H y V_λ

Todas las células B inmaduras en la bolsa expresan el mismo receptor. La expresión de sIg induce proliferación

Se introducen secuencias de seudogenes V en genes V reordenados mediante conversión génica

La conversión génica crea especificidades de receptor variables. Las células B que ya no expresan sIg mueren

Múltiples rondas de conversión génica pueden alterar las afinidades de los anticuerpo por los antígenos

Repertorio diverso de especificidades de antígeno de células B

Fig. 4-26. La diversificación de las inmunoglobulinas de pollo ocurre mediante conversión génica. En los pollos, la diversidad de las inmunoglobulinas que puede crearse por medio de recombinación V(D)J es en extremo limitada. Al principio sólo hay un segmento génico activo V y uno J y 15 segmentos génicos D para el gen de la cadena pesada de pollo, y un segmento génico V y J activo en el locus de la cadena ligera individual (panel superior izquierdo). De este modo, el reordenamiento génico primario sólo puede producir un número muy limitado de especificidades de receptor (segundos paneles). Las células B inmaduras que expresan este receptor migran hacia la bolsa de Fabricio, donde el entrecruzamiento de inmunoglobulinas de superficie (sIg) induce la proliferación celular (segundos paneles). Los eventos de conversión génica introducen secuencias de seudogenes de segmento génico V adyacentes en el gen expresado, lo que crea diversidad en los receptores (tercer panel). Algunas de estas conversiones de gen desactivarán el gen previamente expresado (que no se muestra). Si una célula B ya no expresa sIg después de dicha conversión, es eliminada. Eventos repetidos de conversión génica pueden continuar diversificando el repertorio (paneles inferiores).

En consecuencia, toda la progenie de esa célula B expresará el mismo gen V_H. En contraste, varios isotipos diferentes de la región C pueden expresarse en la progenie de células B conforme éstas maduran y proliferan en el transcurso de una respuesta inmunitaria. Los primeros receptores de antígeno expresados por las células B son IgM e IgD, y el primer anticuerpo que se produce en una respuesta inmunitaria siempre es IgM. Más tarde durante la respuesta inmunitaria, la misma región V ensamblada puede expresarse en anticuerpos IgG, IgA o IgE. Esta variación se conoce como cambio de clase (o **cambio de isotipo**) y, al contrario de la expresión de IgD, involucra la recombinación irreversible del DNA. Es estimulado en el transcurso de una respuesta inmunitaria por señales externas como citocinas liberadas por células T o señales mitógenas suministradas por los agentes patógenos (cap. 9). Aquí se describe la base molecular del cambio de clase.

El cambio de IgM a las otras clases de inmunoglobulina sólo ocurre después de que las células B han sido estimuladas por antígeno. Eso se logra mediante recombinación de cambio de clase, que es un tipo de recombinación de DNA no homólogo, que es guiada por medio de fragmentos de DNA repetitivo conocidos como **regiones de cambio**. Estas últimas yacen en el intrón que se encuentra entre los segmentos génicos J_H y el gen C_μ, y en sitios equivalentes ubicados en flujo ascendente de los genes que codifican cada uno de los otros isotipos de cadena pesada, con la excepción del gen δ, cuya expresión no depende del reordenamiento del DNA (fig. 4-27, primer panel). Cuando una célula B cambia de la coexpresión de IgM y de IgD a la expresión de otro subtipo, ocurre recombinación de DNA entre la región S_μ y la región S ubicada justo en flujo ascendente del gen

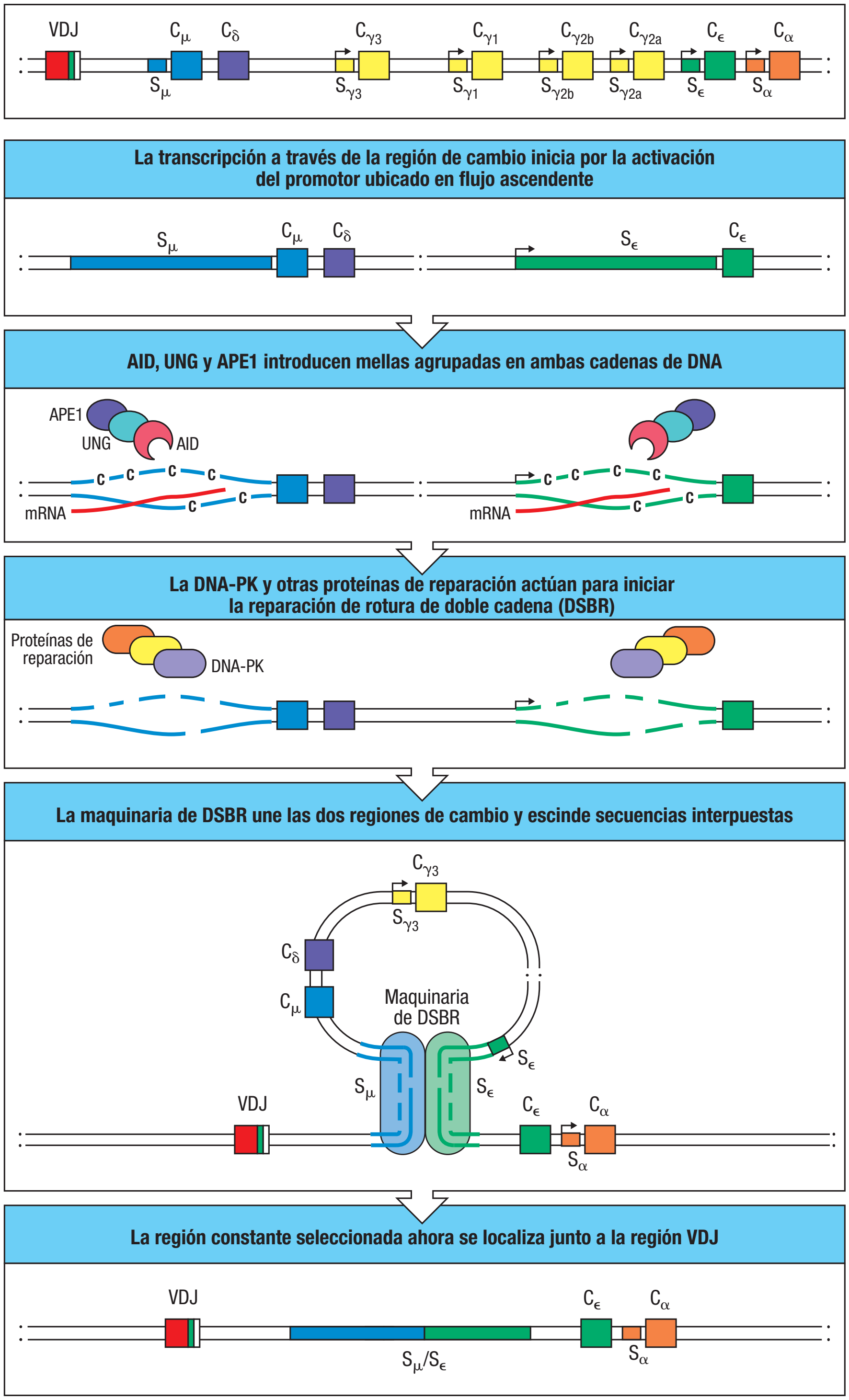

VDJ
C_μ
C_δ
$C_{\gamma3}$
$C_{\gamma1}$
$C_{\gamma2b}$
$C_{\gamma2a}$
C_ϵ
C_α
S_μ
$S_{\gamma3}$
$S_{\gamma1}$
$S_{\gamma2b}$
$S_{\gamma2a}$
S_ϵ
S_α
La transcripción a través de la región de cambio inicia por la activación del promotor ubicado en flujo ascendente
S_μ
C_μ
C_δ
S_ϵ
C_ϵ
AID, UNG y APE1 introducen mellas agrupadas en ambas cadenas de DNA
APE1
UNG
AID
C
mRNA
mRNA
La DNA-PK y otras proteínas de reparación actúan para iniciar la reparación de rotura de doble cadena (DSBR)
Proteínas de reparación
DNA-PK
La maquinaria de DSBR une las dos regiones de cambio y escinde secuencias interpuestas
$C_{\gamma3}$
$S_{\gamma3}$
C_δ
C_μ
Maquinaria de DSBR
S_ϵ
S_μ
S_ϵ
VDJ
C_ϵ
C_α
S_α
La región constante seleccionada ahora se localiza junto a la región VDJ
VDJ
C_ϵ
C_α
S_μ/S_ϵ
S_α

Fig. 4-27. El cambio de clase implica recombinación entre señales de cambio específicas. En esta figura se ilustra el cambio entre isotipos μ y ε en el locus de cadena pesada de ratón. Secuencias de DNA repetitivas, regiones de cambio (S), que guían el cambio de clase se encuentran en flujo ascendente de cada uno de los genes de la región C de inmunoglobulina, con la excepción del gen δ. El cambio se produce mediante el inicio de la transcripción a través de estas regiones de promotores (flechas) localizados en flujo ascendente de cada S. Debido a la naturaleza de las secuencias repetitivas, la transcripción por medio de regiones S genera lazos R (regiones extendidas de DNA monocatenario formadas por la cadena que no funciona como molde), que sirven como sustratos para la AID, y después para la UNG y para la APE1. Estas actividades introducen una alta densidad de mellas de cadena individual en la cadena de DNA que no funciona como molde y probablemente también un número menor de mellas en la cadena molde. Las muescas escalonadas se convierten en roturas de doble cadena mediante un mecanismo que aún no se comprende. Estas roturas son reconocidas de forma putativa por la maquinaria de reparación de roturas de doble cadena de la célula, en un proceso que involucra la participación de la DNA-PKcs y de otras proteínas de reparación. Las dos regiones de cambio, en este caso S_μ y S_ε, se juntan por medio de esta maquinaria y el cambio de clase se completa mediante escisión de la región de DNA interpuesta (incluyendo a C_μ y a C_δ) y la ligadura de las regiones S_μ y S_ε.

que codifica dicho isotipo. En tal evento de recombinación se eliminan las regiones que codifican C_{δ}, y todo el DNA interpuesto entre las últimas y la región S que experimenta por reordenamiento. En la figura 4-27 se ilustra el cambio de C_{μ} a C_{ε} en el ratón. Todos los eventos de recombinación de cambio producen genes que pueden codificar una proteína funcional porque las secuencias de cambio yacen en intrones y por consiguiente no pueden provocar mutaciones por desplazamiento del marco de lectura.

La AID sólo puede actuar sobre el DNA monocatenario, como se observó en la sección 4-17. Se sabe que para que haya un cambio de clase eficiente se requiere de transcripción a través de las regiones de cambio, la cual probablemente sea necesaria para abrir el DNA y permitir el acceso de la AID a los residuos de citidina ubicados en las regiones de cambio. Las secuencias de las regiones de cambio tienen características que pueden promover la accesibilidad del DNA desenrollado a la AID cuando se transcriben. En primer lugar, la cadena que no funciona como molde tiene un alto contenido de G. S_{μ} consta de alrededor de 150 repeticiones de las secuencias $(GAGCT)_n(GGGGGT)$, donde n por lo general es 3, pero puede ser hasta 7. Las secuencias de las otras regiones de cambio (S_{γ}, S_{α} y S_{ε}) difieren en detalle, pero todas contienen repeticiones de las secuencias GAGCT y GGGGGT. Se cree que la transcripción produce estructuras parecidas a una burbuja, llamadas **lazos R**, que se forman cuando el RNA transcrito desplaza la cadena que no funciona como molde del DNA duplohelicoidal (fig. 4-27). Se ha sugerido que el híbrido RNA-DNA que se forma cuando se transcriben regiones de cambio favorece en particular la formación de lazos R, aunque hay otras estructuras teóricas que la cadena molde podría adoptar para promover el cambio. Cualquiera que sea el caso, parece ser que la cadena no molde se desplaza y adopta una configuración que hace que la región sea un buen sustrato para la AID, que inicia la formación de mellas en una sola cadena en los sitios de los residuos C. Además, secuencias particulares, como AGCT, pueden ser sustratos en particular buenos para la AID, y dado que son palindrómicas pueden permitir que ésta actúe sobre los residuos de citidina de ambas cadenas a la vez, lo que introduce múltiples mellas monocatenarias en estas cadenas, que finalmente provocan la rotura de la doble cadena. Cualquiera que sea el mecanismo preciso, la transcripción a través de las regiones de cambio parece inducir la generación de roturas de doble cadena en estas regiones. Los mecanismos celulares para reparar dichas roturas después podrían provocar recombinación no homóloga entre regiones de cambio, lo que da por resultado cambio de clase; los extremos por unir se aproximan mediante la alineación de secuencias repetitivas comunes con las diferentes regiones de cambio. Después la reunión de los extremos del DNA provoca la escisión de todo el DNA localizado entre las dos regiones de cambio y la formación de una región quimérica en la unión.

La falta de AID bloquea por completo el cambio de clase. La deficiencia de esta enzima en los seres humanos se relaciona con una forma de inmunodeficiencia conocida como síndrome de hiper IgM de tipo 2, que se caracteriza por falta de inmunoglobulinas que no son IgM (cap. 12). La deficiencia de UNG tanto en ratones como en seres humanos también altera en gran medida el cambio de clase, que es una prueba adicional de las acciones secuenciales de la AID y de la UNG (sección 4-17). La participación de la reparación de rotura de doble cadena se muestra por el hecho de que el cambio disminuye de manera notable en ratones que carecen de proteínas Ku. Dado que éstas también son esenciales para que el DNA vuelva a unirse durante la recombinación V(D)J (sección 4-5), el experimento para mostrar su participación en el cambio de clase se llevó a cabo en ratones con transgenes de cadena pesada y de cadena ligera reordenados previamente. Las deficiencias de otras proteínas de reparación de DNA como la DNA-PKcs también perjudican el cambio de clase, más probablemente porque se requieren para la formación de pares de DNA y para procesos de unión de extremos.

Deficiencia de desaminasa de citidina inducida por activación (AID)

Aunque ambas implican reordenamiento del DNA y parte de la misma maquinaria enzimática, la recombinación de cambio de clase difiere en varios aspectos de la recombinación V(D)J. En primer lugar, todas las recombinaciones de cambio de clase son productivas; en segundo lugar usan diferentes secuencias de señal de recombinación y no requieren las enzimas RAG; en tercer lugar, suceden después de la estimulación por antígeno y no durante el desarrollo de las células B en la médula ósea y en cuarto lugar, el proceso de cambio no es aleatorio sino dirigido por señales externas como las que proporcionan las células T (cap. 9).

Resumen

Los genes reordenados que codifican inmunoglobulinas por medio de recombinación V(D)J pueden diversificarse más mediante hipermutación somática, conversión génica y cambio de clase, todas las cuales dependen de procesos de reparación y de recombinación del DNA iniciados por la enzima desaminasa de citidina inducida por activación (AID). Al contrario de la recombinación V(D)J, esta diversificación secundaria sólo ocurre en las células B y, en la hipermutación somática y en el cambio de clase, después de la activación de las células B por antígenos. La hipermutación somática diversifica la región V por medio de la introducción de mutaciones puntuales. Cuando esto incrementa la afinidad por el antígeno, las células B activadas que producen la inmunoglobulina mutada son seleccionadas para supervivencia, lo que a su vez da por resultado un aumento de la afinidad de los anticuerpos por el antígeno a medida que procede la respuesta inmunitaria. El cambio de clase no afecta la región V pero incrementa la diversidad funcional de las inmunoglobulinas al reemplazar la región C_μ en el gen de inmunoglobulina expresado primero con otra región C de la cadena pesada para producir anticuerpos IgG, IgA o IgE. El cambio de clase proporciona anticuerpos con la misma especificidad para antígeno pero distintas capacidades efectoras. La conversión génica es el principal mecanismo usado para proporcionar un repertorio de inmunoglobulinas diverso en animales en los cuales sólo puede generarse una diversidad limitada a partir de los genes de la línea germinal mediante recombinación V(D)J. Implica el reemplazo de segmentos de la región V reordenada por secuencias derivadas de seudogenes.

Resumen del capítulo 4

Los receptores de los linfocitos son notoriamente diversos y las células B en desarrollo usan el mismo mecanismo básico para lograr esta diversidad. En cada célula, genes funcionales que codifican las cadenas de las inmunoglobulinas y los receptores de célula T se ensamblan por medio de recombinación somática a partir de grupos de segmentos génicos separados que juntos codifican la región V. Los sustratos para el proceso de unión son matrices de segmentos génicos V, D y J, que son similares en todos los loci de genes de receptores de antígenos, aunque hay algunas diferencias importantes en los detalles de su disposición. Las proteínas específicas de linfocitos RAG-1 y RAG-2 dirigen el proceso de recombinación V(D)J en las células T y en las B. Estas proteínas funcionan en conjunto con enzimas modificadoras de DNA ubicuas y al menos con otra enzima específica de linfocitos, la TdT, para completar los reordenamientos de genes. Dado que cada tipo de segmento génico está presente en múltiples versiones, un poco diferentes, la selección aleatoria de un segmento génico de cada grupo para el ensamble es la fuente de una considerable diversidad potencial. Durante el proceso de ensamble, un alto grado de diversidad importante desde el punto de vista funcional se introduce en las uniones de los segmentos de genes mediante mecanismos de unión imprecisos. Esta diversidad se concentra en el DNA que codifica los lazos CDR3 de los receptores, que yacen en el centro del sitio de unión a antígeno. La asociación independiente de las dos cadenas de las inmunoglobulinas o de los receptores de célula T para formar un receptor de antígeno completo multiplica la diversidad general disponible. Además, células B maduras activadas por antígeno inician un proceso de mutación puntual somática del DNA de la región V, lo que crea muchas variantes de las regiones V ensambladas originales. Una diferencia importante entre las inmunoglobulinas y los receptores de célula T es que las primeras pueden estar unidas a la membrana (receptores de célula B) o ser secretadas (anticuerpos). La capacidad de la misma molécula para expresar una forma, tanto secretada

Fig. 4-28. Cambios que ocurren en los genes de inmunoglobulina y de receptor de célula T durante el desarrollo y la diferenciación de las células B y de las T. Todos los cambios que establecen diversidad inmunitaria son irreversibles, puesto que implican cambios en el DNA de las células B o de las T. Ciertos cambios en la organización del DNA o en su transcripción son únicos para las células B. No se ha observado hipermutación somática en los receptores de célula T funcionales. Los procesos específicos para las células B, como la recombinación de cambio de isotipo, permiten que la misma región V se fije a varias regiones C de cadena pesada funcionalmente distintas y por lo tanto crean diversidad funcional de una manera irreversible. En cambio, la expresión de IgM frente a IgD, y de la forma unida a la membrana frente a la secretada de todos los tipos de inmunoglobulinas pueden, en principio, regularse de modo reversible.

Evento	Proceso	Naturaleza del cambio	El proceso ocurre en:	
			Células B	Células T
Ensamble de la región V	Recombinación somática de DNA	Irreversible	Sí	Sí
Diversidad de unión	Unión imprecisa, inserción de secuencia N en el DNA	Irreversible	Sí	Sí
Activación transcripcional	Activación del promotor por proximidad al potenciador	Irreversible pero regulado	Sí	Sí
Recombinación de cambio	Recombinación somática de DNA	Irreversible	Sí	No
Hipermutación somática	Mutación puntual en el DNA	Irreversible	Sí	No
Expresión de IgM e IgD sobre la superficie	Corte y empalme diferencial de RNA	Reversible, regulado	Sí	No
Forma de membrana frente a forma secretada	Corte y empalme diferencial de RNA	Reversible, regulado	Sí	No

como una unida a la membrana, se debe al corte y empalme diferencial del mRNA de la cadena pesada para incluir exones que codifican diferentes formas de extremos carboxilo. Las regiones C de cadena pesada contienen tres o cuatro dominios de inmunoglobulina, mientras que las cadenas de los receptores de célula T sólo tienen una. Por último, las células B tienen la capacidad de aumentar la diversidad de las inmunoglobulinas por medio de tres mecanismos que implican eventos de mutación somática dependiente de AID del repertorio primario (hipermutación somática, conversión génica y cambio de clase). La hipermutación somática y la conversión génica incrementan la diversidad mediante cambios de las regiones V de los genes que codifican inmunoglobulinas. Los anticuerpos también tienen diversas funciones efectoras mediadas por sus regiones C. El cambio de clase permite el uso de varias regiones C de la cadena pesada alternativas con la misma región V, lo que produce anticuerpos con la misma especificidad pero con funciones efectoras diferentes. De este modo, la progenie de una célula B única puede expresar varias clases de anticuerpos diferentes, lo que maximiza las posibles funciones efectoras de un anticuerpo específico para un antígeno determinado. En la figura 4-28 se resumen los cambios que ocurren en los genes de inmunoglobulinas y de receptores de célula T durante el desarrollo de las células B y de las células T.

Preguntas

4-1 *a) ¿Cuáles son las dos clases de reordenamientos somáticos de DNA que ocurren en el locus del gen de inmunoglobulina? b) Compárense los mecanismos que generan estos tipos de reordenamientos. c) ¿Cuál de estas clases de reordenamientos también ocurre en los loci que codifican el receptor de célula T? d) ¿Cuáles serían las consecuencias de la actividad de la AID en las células T?*

4-2 *a) ¿Cuáles son los genes específicos de linfocitos cruciales involucrados en la recombinación V(D)J? b) ¿Cuáles son sus principales actividades enzimáticas? c) ¿Cuáles de estas actividades se usan de preferencia en la formación de genes de cadena pesada reordenados en comparación con genes de cadena ligera? d) ¿Cuál de estas actividades se usa sólo en el procesamiento de uniones codificadoras, si es que se emplea alguna? ¿Cuál en el procesamiento de las uniones de señal? e) ¿De qué manera esto explica las uniones de señal precisas en comparación con uniones codificadoras imprecisas?*

4-3 *El proceso de recombinación V(D)J completo usa actividades enzimáticas tanto específicas de tejido (células B y células T), como inespecíficas de tejido (esto es, que se expresan de modo ubicuas). a) Coméntense dos actividades enzimáticas inespecíficas necesarias para la terminación de la unión V(D)J. b) ¿Por qué estas actividades no originan reordenamientos de DNA V(D)J inapropiados en otros tejidos?*

4-4 *a) Coméntense los cuatro procesos principales que generan diversidad del repertorio de linfocitos. b) ¿Cuál de estos procesos no comparten las células B y las células T? c) ¿De qué manera se relaciona esta diferencia con las clases de reordenamientos de DNA que ocurren en las células B y en las células T? d) ¿Qué otros procesos suceden en las células B que no ocurren en las células T, y por qué?*

4-5 *a) ¿Cuáles son las funciones fisiológicas del cambio de clase de genes de anticuerpos? b) ¿De qué modo el ambiente o las interacciones con agentes patógenos regulan el cambio de clase?*

Referencias generales

Casali, P., and Silberstein, L.E.S. (eds): **Immunoglobulin gene expression in development and disease.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995, **764**.

Fugmann, S.D., Lee, A.I., Shockett, P.E., Villey, I.J., and Schatz, D.G.: **The RAG proteins and V(D)J recombination: complexes, ends, and transposition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:495–527.

Papavasiliou, F.N. and Schatz, D.G.: **Somatic hypermutation of immunoglobulin genes: merging mechanisms for genetic diversity.** *Cell* 2002, **109 Suppl**: S35–S44.

Referencias de sección

4-1 Los genes que codifican inmunoglobulinas se reordenan en las células productoras de anticuerpos

Hozumi, N., and Tonegawa, S.: **Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1976, **73**:3628–3632.

Tonegawa, S., Brack, C., Hozumi, N., and Pirrotta, V.: **Organization of immunoglobulin genes.** *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1978, **42**:921–931.

Waldmann, T.A.: **The arrangement of immunoglobulin and T-cell receptor genes in human lymphoproliferative disorders.** *Adv. Immunol.* 1987, **40**:247–321.

4-2 Los genes completos que codifican una región variable se generan mediante la recombinación somática de segmentos génicos separados

Early, P., Huang, H., Davis, M., Calame, K., and Hood, L.: **An immunoglobulin heavy chain variable region gene is generated from three segments of DNA: V_H, D and J_H.** *Cell* 1980, **19**:981–992.

Tonegawa, S., Maxam, A.M., Tizard, R., Bernard, O., and Gilbert, W.: **Sequence of a mouse germ-line gene for a variable region of an immunoglobulin light chain.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1978, **75**:1485–1489.

4-3 En cada locus de inmunoglobulina hay múltiples segmentos génicos V contiguos

Cook, G.P., and Tomlinson, I.M.: **The human immunoglobulin V-H repertoire.** *Immunol. Today* 1995, **16**:237–242.

Kofler, R., Geley, S., Kofler, H., and Helmberg, A.: **Mouse variable-region gene families—complexity, polymorphism, and use in nonautoimmune responses.** *Immunol. Rev.* 1992, **128**:5–21.

Maki, R., Traunecker, A., Sakano, H., Roeder, W., and Tonegawa, S.: **Exon shuffling generates an immunoglobulin heavy chain gene.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1980, **77**:2138–2142.

Matsuda, F., and Honjo, T.: **Organization of the human immunoglobulin heavy-chain locus.** *Adv. Immunol.* 1996, **62**:1–29.

Thiebe, R., Schable, K.F., Bensch, A., Brensing-Kuppers, J., Heim, V., Kirschbaum, T., Mitlohner, H., Ohnrich, M., Pourrajabi, S., Roschenthaler, F., Schwendinger, J., Wichelhaus, D., Zocher, I., and Zachau, H.G.: **The variable genes and gene families of the mouse immunoglobulin kappa locus.** *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**:2072–2081.

4-4 El reordenamiento de los segmentos génicos V, D y J es guiado por secuencias de DNA flanqueadoras

Grawunder, U., West, R.B., and Lieber, M.R.: **Antigen receptor gene rearrangement.** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:172–180.

Max, E.E., Seidman, J.G., and Leder, P.: **Sequences of five potential recombination sites encoded close to an immunoglobulin kappa constant region gene.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1979, **76**:3450–3454.

Sakano, H., Huppi, K., Heinrich, G., and Tonegawa, S.: **Sequences at the somatic recombination sites of immunoglobulin light-chain genes.** *Nature* 1979, **280**:288–294.

4-5 La reacción que recombina segmentos génicos V, D y J involucra enzimas modificadoras de DNA tanto específicas para linfocitos como ubicuas

Agrawal, A., and Schatz, D.G.: **RAG1 and RAG2 form a stable postcleavage synaptic complex with DNA containing signal ends in V(D)J recombination.** *Cell* 1997, **89**:43–53.

Blunt, T., Finnie, N.J., Taccioli, G.E., Smith, G.C.M., Demengeot, J., Gottlieb, T. M., Mizuta, R., Varghese, A.J., Alt, F.W., Jeggo, P.A., and Jackson, S.P.: **Defective DNA-dependent protein kinase activity is linked to V(D)J recombination and DNA-repair defects associated with the murine–scid mutation.** *Cell* 1995, **80**:813–823.

Gu, Z., Jin, S., Gao, Y., Weaver, D.T., and Alt, F.W.: **Ku70-deficient embryonic stem cells have increased ionizing radiosensitivity, defective DNA end-binding activity, and inability to support V(D)J recombination.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:8076–8081.

Jung, D., Giallourakis, C., Mostoslavsky, R., and Alt, F.W.: **Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus.** *Annu. Rev. Immunol.* 2006, **24**:541–570.

Li, Z.Y., Otevrel, T., Gao, Y.J., Cheng, H.L., Seed, B., Stamato, T.D., Taccioli, G.E., and Alt, F.W.: **The XRCC4 gene encodes a novel protein involved in DNA double-strand break repair and V(D)J recombination.** *Cell* 1995, **83**:1079–1089.

Moshous, D., Callebaut, I., de Chasseval, R., Corneo, B., Cavazzana-Calvo, M., Le Deist, F., Tezcan, I., Sanal, O., Bertrand, Y., Philippe, N., Fischer, A., and de Villartay, J.P.: **Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency.** *Cell* 2001, **105**:177–186.

Oettinger, M.A., Schatz, D.G., Gorka, C., and Baltimore, D.: **RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination.** *Science* 1990, **248**:1517–1523.

Villa, A., Santagata, S., Bozzi, F., Giliani, S., Frattini, A., Imberti, L., Gatta, L.B., Ochs, H.D., Schwarz, K., Notarangelo, L.D., Vezzoni, P., and Spanopoulou, E.: **Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome.** *Cell* 1998, **93**:885–896.

4-6 La diversidad del repertorio de inmunoglobulinas se genera por medio de cuatro procesos principales

Fanning, L.J., Connor, A.M., and Wu, G.E.: **Development of the immunoglobulin repertoire.** *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996, **79**:1–14.

Weigert, M., Perry, R., Kelley, D., Hunkapiller, T., Schilling, J., and Hood, L.: **The joining of V and J gene segments creates antibody diversity.** *Nature* 1980, **283**:497–499.

4-7 Los múltiples segmentos génicos heredados se usan en diferentes combinaciones

Lee, A., Desravines, S., and Hsu, E.: **IgH diversity in an individual with only one million B lymphocytes.** *Dev. Immunol.* 1993, **3**:211–222.

4-8 La adición y la sustracción variables de nucleótidos en las uniones entre los segmentos génicos contribuyen con la diversidad de la tercera región hipervariable

Gauss, G.H., and Lieber, M.R.: **Mechanistic constraints on diversity in human V(D)J recombination.** *Mol. Cell. Biol.* 1996, **16**:258–269.

Komori, T., Okada, A., Stewart, V., and Alt, F.W.: **Lack of N regions in antigen receptor variable region genes of TdT-deficient lymphocytes.** *Science* 1993, **261**:1171–1175.

Weigert, M., Gatmaitan, L., Loh, E., Schilling, J., and Hood, L.: **Rearrangement of genetic information may produce immunoglobulin diversity.** *Nature* 1978, **276**:785–790.

4-9 Los segmentos génicos de los receptores de célula T están ordenados en un patrón similar al de los segmentos génicos de las inmunoglobulinas y son reordenados por las mismas enzimas

Rowen, L., Koop, B.F., and Hood, L.: **The complete 685-kilobase DNA sequence of the human βT cell receptor locus.** *Science* 1996, **272**:1755–1762.

Shinkai, Y., Rathbun, G., Lam, K.P., Oltz, E.M., Stewart, V., Mendelsohn, M., Charron, J., Datta, M., Young, F., Stall, A.M., and Alt, F.W.: **RAG-2 deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement.** *Cell* 1992, **68**:855–867.

4-10 La diversidad de los receptores de célula T se concentra en la tercera región hipervariable

Davis, M.M., and Bjorkman, P.J.: **T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition.** *Nature* 1988, **334**:395–402.

Garboczi, D.N., Ghosh, P., Utz, U., Fan, Q.R., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2.** *Nature* 1996, **384**:134–141.

Hennecke, J., and Wiley, D.C.: **T cell receptor-MHC interactions up close.** *Cell* 2001, **104**:1–4.

Hennecke, J., Carfi, A., and Wiley, D.C.: **Structure of a covalently stabilized complex of a human alphabeta T-cell receptor, influenza HA peptide and MHC class II molecule, HLA-DR1.** *EMBO J.* 2000, **19**:5611–5624.

Jorgensen, J.L., Esser, U., Fazekas de St. Groth, B., Reay, P.A., and Davis, M.M.: **Mapping T-cell receptor–peptide contacts by variant peptide immunization of single-chain transgenics.** *Nature* 1992, **355**:224–230.

4-11 Los receptores de célula T γ:δ también se generan por medio de reordenamiento génico

Chien, Y.H., Iwashima, M., Kaplan, K.B., Elliott, J.F., and Davis, M.M.: **A new T-cell receptor gene located within the alpha locus and expressed early in T-cell differentiation.** *Nature* 1987, **327**:677–682.

Hayday, A.C., Saito, H., Gillies, S.D., Kranz, D.M., Tanigawa, G., Eisen, H.N., and Tonegawa, S.: **Structure, organization, and somatic rearrangement of T cell gamma genes.** *Cell* 1985, **40**:259–269.

Lafaille, J.J., DeCloux, A., Bonneville, M., Takagaki, Y., and Tonegawa, S.: **Junctional sequences of T cell receptor gamma delta genes: implications for gamma delta T cell lineages and for a novel intermediate of V-(D)-J joining.** *Cell* 1989, **59**:859–870.

Tonegawa, S., Berns, A., Bonneville, M., Farr, A.G., Ishida, I., Ito, K., Itohara, S., Janeway, C.A., Jr., Kanagawa, O., Kubo, R., *et al.*: **Diversity, development, ligands, and probable functions of gamma delta T cells.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991, **292**:53–61.

4-12 Las diferentes clases de inmunoglobulinas se distinguen por la estructura de sus regiones constantes de la cadena pesada

Davies, D.R., and Metzger, H.: **Structural basis of antibody function.** *Annu. Rev. Immunol.* 1983, **1**:87–117.

4-13 La región constante confiere especialización funcional al anticuerpo

Helm, B.A., Sayers, I., Higginbottom, A., Machado, D.C., Ling, Y., Ahmad, K., Padlan, E.A., and Wilson, A.P.M.: **Identification of the high affinity receptor binding region in human IgE.** *J. Biol. Chem.* 1996, **271**:7494–7500.

Jefferis, R., Lund, J., and Goodall, M.: **Recognition sites on human IgG for Fcγ receptors—the role of glycosylation.** *Immunol. Lett.* 1995, **44**:111–117.

Sensel, M.G., Kane, L.M., and Morrison, S.L.: **Amino acid differences in the N-terminus of C_H2 influence the relative abilities of IgG2 and IgG3 to activate complement.** *Mol. Immunol.* **34**:1019–1029.

4-14 Las células B indiferenciadas maduras expresan tanto IgM como IgD en su superficie

Abney, E.R., Cooper, M.D., Kearney, J.F., Lawton, A.R., and Parkhouse, R.M.: **Sequential expression of immunoglobulin on developing mouse B lymphocytes: a systematic survey that suggests a model for the generation of immunoglobulin isotype diversity.** *J. Immunol.* 1978, **120**:2041–2049.

Blattner, F.R. and Tucker, P.W.: **The molecular biology of immunoglobulin D.** *Nature* 1984, **307**:417–422.

Goding, J.W., Scott, D.W., and Layton, J.E.: **Genetics, cellular expression and function of IgD and IgM receptors.** *Immunol. Rev.* 1977, **37**:152–186.

4-15 Las formas transmembrana y secretada de las inmunoglobulinas se generan a partir de transcritos alternativos de la cadena pesada

Early, P., Rogers, J., Davis, M., Calame, K., Bond, M., Wall, R., and Hood, L.: **Two mRNAs can be produced from a single immunoglobulin μ gene by alternative RNA processing pathways.** *Cell* 1980, **20**:313–319.

Peterson, M.L., Gimmi, E.R., and Perry, R.P.: **The developmentally regulated shift from membrane to secreted μ mRNA production is accompanied by an increase in cleavage-polyadenylation efficiency but no measurable change in splicing efficiency.** *Mol. Cell. Biol.* 1991, **11**:2324–2327.

Rogers, J., Early, P., Carter, C., Calame, K., Bond, M., Hood, L., and Wall, R.: **Two mRNAs with different 3′ ends encode membrane-bound and secreted forms of immunoglobulin mu chain.** *Cell* 1980, **20**:303–312.

4-16 La IgM y la IgA pueden formar polímeros

Hendrickson, B.A., Conner, D.A., Ladd, D.J., Kendall, D., Casanova, J.E., Corthesy, B., Max, E.E., Neutra, M.R., Seidman, C.E., and Seidman, J.G.: **Altered hepatic transport of IgA in mice lacking the J chain.** *J. Exp. Med.* 1995, **182**:1905–1911.

Niles, M.J., Matsuuchi, L., and Koshland, M.E.: **Polymer IgM assembly and secretion in lymphoid and nonlymphoid cell-lines—evidence that J chain is required for pentamer IgM synthesis.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:2884–2888.

4-17 La desaminasa de citidina inducida por activación introduce mutaciones en genes transcritos en células B

Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., and Honjo, T.: **Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme.** *Cell* 2000, **102**:553–563.

Petersen-Mahrt, S.K., Harris, R.S., and Neuberger, M.S.: **AID mutates *E. coli* suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification.** *Nature* 2002, **418**:99–103.

Yu, K., Huang, F.T., and Lieber, M.R.: **DNA substrate length and surrounding sequence affect the activation-induced deaminase activity at cytidine.** *J. Biol. Chem.* 2004, **279**:6496–6500.

4-18 Los genes de la región V reordenados se diversifican más por medio de hipermutación somática

Basu, U., Chaudhuri, J., Alpert, C., Dutt, S., Ranganath, S., Li, G., Schrum, J.P., Manis, J.P., and Alt, F.W.: **The AID antibody diversification enzyme is regulated by protein kinase A phosphorylation.** *Nature* 2005, **438**:508–511.

Betz, A.G., Rada, C., Pannell, R., Milstein, C., and Neuberger, M.S.: **Passenger transgenes reveal intrinsic specificity of the antibody hypermutation mechanism: clustering, polarity, and specific hot spots.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:2385–2388.

Chaudhuri, J., Khuong, C., and Alt, F.W.: **Replication protein A interacts with AID to promote deamination of somatic hypermutation targets.** *Nature* 2004, **430**:992–998.

Di Noia, J. and Neuberger, M.S.: **Altering the pathway of immunoglobulin hypermutation by inhibiting uracil-DNA glycosylase.** *Nature* 2002, **419**:43–48.

McKean, D., Huppi, K., Bell, M., Straudt, L., Gerhard, W., and Weigert, M.: **Generation of antibody diversity in the immune response of BALB/c mice to influenza virus hemagglutinin.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1984, **81**:3180–3184.

Weigert, M.G., Cesari, I.M., Yonkovich, S.J., and Cohn, M.: **Variability in the lambda light chain sequences of mouse antibody.** *Nature* 1970, **228**:1045–1047.

4-19 En algunas especies casi toda la diversificación de los genes de inmunoglobulina ocurre después del reordenamiento génico

Harris, R.S., Sale, J.E., Petersen-Mahrt, S.K., and Neuberger, M.S.: **AID is essential for immunoglobulin V gene conversion in a cultured B cell line.** *Curr. Biol.* 2002, **12**:435–438.

Knight, K.L., and Crane, M.A.: **Generating the antibody repertoire in rabbit.** *Adv. Immunol.* 1994, **56**:179–218.

Reynaud, C.A., Bertocci, B., Dahan, A., and Weill, J.C.: **Formation of the chicken B-cell repertoire—ontogeny, regulation of Ig gene rearrangement, and diversification by gene conversion.** *Adv. Immunol.* 1994, **57**:353–378.

Reynaud, C.A., Garcia, C., Hein, W.R., and Weill, J.C.: **Hypermutation generating the sheep immunoglobulin repertoire is an antigen independent process.** *Cell* 1995, **80**:115–125.

Vajdy, M., Sethupathi, P., and Knight, K.L.: **Dependence of antibody somatic diversification on gut-associated lymphoid tissue in rabbits.** *J. Immunol.* 1998, **160**:2725–2729.

4-20 El cambio de clase permite que el mismo exón V_H ensamblado se asocie con diferentes genes C_H en el transcurso de una respuesta inmunitaria

Chaudhuri, J., and Alt, F.W.: **Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:541–552.

Jung, S., Rajewsky, K., and Radbruch, A.: **Shutdown of class switch recombination by deletion of a switch region control element.** *Science* 1993, **259**:984.

Revy, P., Muto, T., Levy, Y., Geissmann, F., Plebani, A., Sanal, O., Catalan, N., Forveille, M., Dufourcq-Lagelouse, R., Gennery, A., *et al.*: **Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2).** *Cell* 2000, **102**:565–575.

Sakano, H., Maki, R., Kurosawa, Y., Roeder, W., and Tonegawa, S.: **Two types of somatic recombination are necessary for the generation of complete immunoglobulin heavy-chain genes.** *Nature* 1980, **286**:676–683.

Shinkura, R., Tian, M., Smith, M., Chua, K., Fujiwara, Y., and Alt, F.W.: **The influence of transcriptional orientation on endogenous switch region function.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:435–441.

Presentación del antígeno a los linfocitos T

5

En una respuesta inmunitaria adaptativa, dos grupos distintos de moléculas receptoras muy variables reconocen al antígeno: las inmunoglobulinas que sirven como receptores de antígenos sobre las células B y los receptores específicos de antígeno de las células T. Las células T sólo reconocen antígenos que se presentan sobre las superficies celulares (cap. 3). Éstos pueden derivar de agentes patógenos que se replican dentro de las células, como los virus o las bacterias intracelulares, o de agentes infecciosos (o de sus productos) que las células captan por medio de endocitosis desde el líquido extracelular. Las células infectadas despliegan sobre su superficie fragmentos peptídicos derivados de las proteínas de los agentes patógenos y de esta forma las células T pueden detectarlos. Estos péptidos externos son llevados a la superficie celular por glucoproteínas especializadas de las células hospedadoras, las moléculas del MHC, las cuales se describieron en el capítulo 3. Dichas moléculas son codificadas en una agrupación grande de genes que se identificaron por vez primera por sus potentes efectos sobre la respuesta inmunitaria contra tejidos trasplantados. Por dicha razón, este complejo de genes se denomina **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)**.

Se empieza por comentar los mecanismos mediante los cuales se degradan antígenos proteínicos a péptidos dentro de las células y los péptidos después son transportados hacia la superficie celular unidos a moléculas del MHC. Se verá que las dos clases diferentes de moléculas del MHC, conocidas como MHC de clase I y MHC de clase II, obtienen péptidos en ubicaciones celulares diferentes. Los péptidos del citosol están unidos a moléculas del MHC de clase I, y son reconocidos por células T CD8, mientras que los péptidos generados en vesículas intracelulares se unen a moléculas del MHC de clase II y son reconocidos por células T CD4. Los dos subgrupos funcionales de células T se activan así para iniciar la destrucción de agentes patógenos que residen en estos dos compartimientos celulares distintos. Algunas células T CD4 activan células B indiferenciadas que han internalizado un antígeno específico y en consecuencia también estimulan la producción de anticuerpos contra agentes patógenos extracelulares y sus productos.

La segunda parte de este capítulo se enfoca en los genes que codifican los MHC de clases I y II, y su notoria variabilidad genética. Hay varias moléculas del MHC diferentes en cada clase y cada uno de sus genes es muy polimórfico, con muchas variantes en la población. El polimorfismo del MHC tiene un profundo efecto sobre el reconocimiento antigénico por parte de las células T y la combinación de múltiples genes y polimorfismo extiende en gran medida el rango de péptidos que pueden ser presentados a las células T por cada individuo y por cada población en riesgo por un agente patógeno infeccioso. Asimismo, se consideran los hechos de que el MHC contiene genes que no codifican moléculas del MHC y que los productos de muchos de estos genes participan en la producción de complejos péptido:MHC.

También se contempla un grupo de proteínas, codificadas tanto dentro como fuera del MHC, que son similares a las moléculas del MHC de clase I pero que tienen un polimorfismo limitado. Desempeñan diversas funciones, una de las cuales es la presentación de antígenos lipídicos microbianos a las células T y a los linfocitos citolíticos naturales (NK).

Generación de ligandos de receptor de célula T

La función protectora de las células T depende de su capacidad para reconocer células que portan agentes patógenos o que han internalizado a éstos o a sus productos. Las células T hacen esto al reconocer fragmentos peptídicos de proteínas derivadas de los agentes patógenos en forma de complejos de péptidos y moléculas del MHC sobre la superficie celular. La generación de péptidos a partir de un antígeno intacto involucra la modificación de la proteína nativa y por lo general se denomina **procesamiento de antígeno**. El despliegue del péptido en la superficie celular por la molécula del MHC se denomina **presentación de antígeno**. Ya se describió la estructura de las moléculas del MHC y se observó cómo se unen a antígenos peptídicos en una hendidura sobre su superficie externa (véanse las secciones 3-13 a 3-16). En este capítulo se describirá la manera en que se generan péptidos a partir de agentes patógenos presentes en el citosol o en el compartimiento vesicular y se cargan sobre moléculas del MHC de clase I o del MHC de clase II, respectivamente.

5-1 Las moléculas del MHC de clase I y las del MHC de clase II transportan péptidos a la superficie celular desde dos compartimientos intracelulares

Los agentes infecciosos pueden replicarse en dos compartimientos intracelulares (fig. 5-1). Los virus y ciertas bacterias se replican en el citosol o en el compartimiento nuclear contiguo (fig. 5-2, primer panel), mientras que muchas bacterias patógenas y algunos parásitos eucarióticos se replican en los endosomas y en los lisosomas que forman parte del sistema vesicular (fig. 5-2, tercer panel). Antígenos exógenos derivados de agentes infecciosos extracelulares o de otras células infectadas por agentes patógenos también pueden entrar al citosol de células presentadoras de antígeno especializadas (fig. 5-2, segundo panel), como se describirá más adelante con mayor detalle. El sistema inmunitario tiene diferentes estrategias para eliminar agentes patógenos del citosol y del sistema endosómico. Las células infectadas por virus o por bacterias citosólicas son eliminadas por **células T citotóxicas**, que se distinguen por la molécula correceptora CD8 (véase la sección 3-17). La función de las células T CD8 es matar células infectadas; este es un importante medio para eliminar fuentes de nuevas partículas víricas y bacterias citosólicas obligadas, lo que libera al hospedador de la infección.

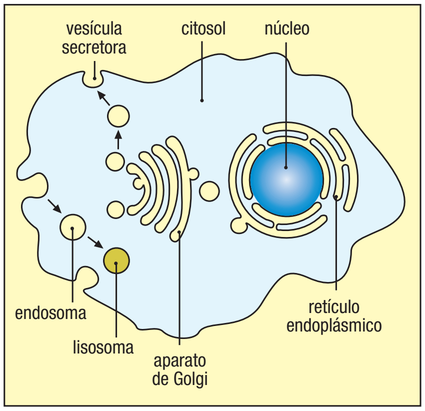
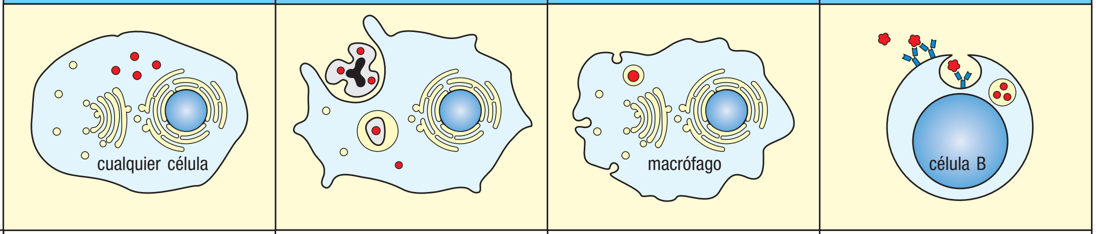


Fig. 5-1. Hay dos compartimientos intracelulares principales, separados por membranas. El primero es el citosol, que también se comunica con el núcleo mediante los poros nucleares localizados en la membrana nuclear. El segundo es el sistema vesicular, que comprende el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los endosomas, los lisosomas y otras vesículas intracelulares. Puede considerarse que el sistema vesicular es continuo con el líquido extracelular. Vesículas secretoras brotan del retículo endoplásmico y son transportadas por medio de fusión con membranas de Golgi para mover contenido vesicular fuera de la célula, mientras que el material extracelular se capta mediante endocitosis hacia los endosomas.

Los agentes patógenos y sus productos ubicados en los compartimientos vesiculares de las células los detecta una clase diferente de célula T, distinguida por la molécula correceptora CD4 (véase la sección 3-17). Las **células T CD4** tienen varias actividades distintas, que ejecutan diferentes subgrupos CD4 efectores. Los primeros subgrupos que se reconocieron fueron el de las células T_H1, que activan a los macrófagos para matar a los patógenos intracelulares que albergan y que también proporcionan ayuda a las células B para generar anticuerpos, y el de las células T_H2, que responden a parásitos y ayudan en la producción de anticuerpos. Un subgrupo de células T CD4 recientemente identificado se nombró T_H17 por su capacidad de producción de la citocina proinflamatoria interleucina 17. En ciertas situaciones, las células T CD4 tienen una actividad citotóxica similar a la de las células T CD8. Por ejemplo, las células T CD4 humanas específicas para virus pueden matar linfocitos B infectados por el virus de Epstein-Barr (EBV). Otros subgrupos incluyen al menos dos tipos de células T CD4 reguladoras: uno se forma durante el desarrollo en el timo y los otros se generan en la periferia durante una respuesta inmunitaria.



	Agentes patógenos citosólicos	Presentación cruzada de antígenos exógenos	Agentes patógenos intravesiculares	Agentes patógenos y toxinas extracelulares
Degradación en	Citosol	Citosol (mediante retrotranslocación)	Vesículas endocíticas (pH bajo)	Vesículas endocíticas (pH bajo)
Unión de los péptidos a	MHC de clase I	MHC de clase I	MHC de clase II	MHC de clase II
Presentación a	Células T CD8 efectoras	Células T CD8 indiferenciadas	Células T CD4 efectoras	Células T CD4 efectoras
Efecto sobre la célula presentadora	Muerte celular	La célula presentadora, generalmente una célula dendrítica, activa a la célula T CD8	Activación para eliminar bacterias y parásitos intravesiculares	Activación de células B para que secreten Ig y eliminar bacterias/toxinas extracelulares

Fig. 5-2. Los agentes patógenos y sus productos pueden encontrarse en el compartimiento citosólico o en la sección vesicular de las células. Primer panel: todos los virus y algunas bacterias se replican en el compartimiento citosólico. Sus antígenos son presentados por moléculas del MHC de clase I a células T CD8. Segundo panel: antígenos exógenos de una célula moribunda infectada por virus que es fagocitada por una célula dendrítica pueden retrotransportarse al citosol, donde es posible que se degraden y que sean cargados sobre moléculas del MHC de clase I. Dicha presentación cruzada tiene importancia para permitir que las células dendríticas activen células T CD8 indiferenciadas específicas para virus que no infectan células dendríticas por sí mismos. Tercer panel: otras bacterias y algunos parásitos son captados en endosomas, por lo general por células fagocíticas especializadas como macrófagos. Ahí son eliminados y degradados, o en algunos casos pueden sobrevivir y proliferar dentro de la vesícula. Sus antígenos son presentados por moléculas del MHC de clase II a células T CD4. Cuarto panel: proteínas derivadas de agentes patógenos extracelulares pueden entrar al sistema de vesículas intracelular al unirse a receptores de superficie, lo cual va seguido por endocitosis. Esto se ilustra aquí para proteínas unidas por la inmunoglobulina de superficie de células B (el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi se han omitido por simplicidad). Las células B presentan estos antígenos a células T auxiliares CD4, que después pueden estimular a las células B para que produzcan anticuerpos. Otros tipos de células que portan receptores para las regiones Fc de moléculas de anticuerpo también pueden internalizar antígenos de esta manera, y son capaces de activar células T.

Los antígenos microbianos pueden entrar al compartimiento vesicular de dos modos. Algunas bacterias, entre ellas las micobacterias que causan tuberculosis y lepra, invaden los macrófagos y florecen en vesículas intracelulares. Otras bacterias proliferan fuera de las células, donde causan daño hístico al secretar toxinas y otras proteínas. Estas bacterias y sus productos tóxicos pueden internalizarse por medio de fagocitosis, endocitosis o macropinocitosis en las vesículas intracelulares de células que luego presentan los antígenos del agente patógeno a las células T. Las células presentadoras de antígeno incluyen a las células dendríticas que se especializan en iniciar las respuestas de las células T (sección 1-7), a los macrófagos que se especializan en captar partículas (sección 2-4), y a las células B que internalizan con eficiencia antígenos específicos a través de la endocitosis mediada por receptores de antígenos unidos a las inmunoglobulinas de sus superficies (fig. 5-2, cuarto panel).

Las moléculas del MHC de clase I transportan péptidos que se originan en el citosol hacia la superficie celular, donde son reconocidos por células T CD8, mientras que las moléculas del MHC de clase II llevan péptidos que se originan en el sistema vesicular hacia la superficie celular, donde son reconocidos por células T CD4. Como se expuso en la sección 3-17, la especificidad de esta reacción se debe al hecho de que las células CD8 y las CD4 se unen a moléculas de los MHC de clase I y de clase II, respectivamente. Las diferentes actividades de las células T CD8 y de las CD4 pueden considerarse en su mayor parte adaptadas para afrontar agentes patógenos que se encuentran en diferentes compartimientos celulares pero, como se comentará, hay comunicación auxiliar importante entre estas dos vías.

5-2 Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase I se transportan de manera activa desde el citosol hasta el retículo endoplásmico

Las cadenas polipeptídicas de las proteínas destinadas a la superficie celular, incluso las cadenas de las moléculas del MHC, se transfieren durante la síntesis hacia la luz del retículo endoplásmico. Aquí, las dos cadenas de cada molécula del MHC se pliegan de modo correcto y se ensamblan entre sí. Esto significa que el sitio de unión a péptido de la molécula del MHC de clase I se forma en la luz del retículo endoplásmico y nunca queda expuesta al citosol. Sin embargo, los fragmentos de antígeno que se unen a moléculas del MHC de clase I por lo general derivan de proteínas víricas producidas en el citosol. Esto suscitó la interrogante de cómo los péptidos derivados de proteínas en el citosol son capaces de unirse a moléculas del MHC de clase I para ser llevados hacia la superficie celular.

Deficiencia del MHC de clase I

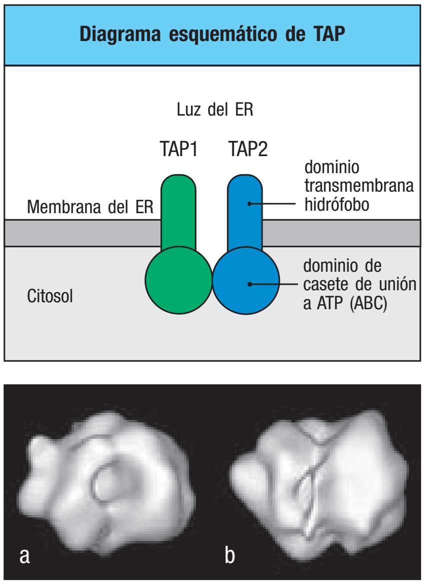


Diagrama esquemático de TAP
Luz del ER
TAP1
TAP2
dominio transmembrana hidrófobo
Membrana del ER
dominio de casete de unión a ATP (ABC)
Citosol
a
b

Fig. 5-3. TAP1 y TAP2 forman un transportador de péptidos en la membrana del retículo endoplásmico. Todos los transportadores de la familia de casete de unión a ATP (ABC) están compuestos de cuatro dominios (panel superior): dos dominios transmembrana hidrófobos que tienen múltiples regiones transmembrana y dos dominios de unión a ATP. TAP1 y TAP2 codifican una cadena polipeptídica con un dominio hidrófobo y un dominio de unión a ATP cada uno; las dos cadenas se ensamblan en un heterodímero para formar un transportador de cuatro dominios. A partir de similitudes entre las moléculas de TAP y otros miembros de la familia transportadora ABC, se cree que los dominios de unión a ATP yacen dentro del citosol, mientras que los dominios hidrófobos se proyectan a través de la membrana hacia la luz del retículo endoplásmico (ER) para formar un conducto a través del cual pueden pasar péptidos, como se muestra en el panel inferior en una reconstrucción microscópica de la estructura del heterodímero TAP1:TAP2. La proyección **a** muestra la superficie luminal del ER del transportador de TAP, mirando desde arriba la parte superior de los dominios transmembrana, mientras que en la proyección **b** se muestra la molécula en el plano de la membrana. Los dominios de unión a ATP forman dos lóbulos por debajo de los dominios transmembrana y no son visibles en esta proyección. Estructuras TAP cortesía de G. Velarde.

La respuesta es que los péptidos son transportados desde el citosol por proteínas ubicadas en la membrana del retículo endoplásmico. Los primeros indicios de este mecanismo de transporte provinieron de células mutantes con un defecto de la presentación de antígeno por moléculas del MHC de clase I. Aunque en circunstancias normales ambas cadenas de moléculas del MHC de clase I se sintetizan en estas células, hay mucho menos proteínas del MHC de clase I que lo normal que sobre la superficie celular. Este defecto se puede corregir por medio de la adición de péptidos sintéticos al medio que baña a las células, lo cual sugiere que la mutación afecta el suministro de péptidos a las moléculas del MHC de clase I. Esta mutación también indicó que se requieren péptidos para la aparición y el mantenimiento de moléculas del MHC de clase I en la superficie celular y fue la primera indicación de que las moléculas del MHC son inestables en ausencia de péptidos unidos. El análisis del DNA de las células mutantes mostró que dos genes que codifican miembros de la familia de proteínas casete de unión al ATP (ABC) están mutados o faltan en estas células. Las proteínas ABC median el transporte dependiente de ATP de iones, azúcares, aminoácidos y péptidos a través de membranas en muchos tipos de células, incluso bacterias. Las dos proteínas ABC que faltan en las células mutantes normalmente se relacionan con la membrana del retículo endoplásmico. La transfección de las células mutantes con ambos genes restituye la presentación de los péptidos por parte de las moléculas del MHC de clase I de la célula. Estas proteínas ahora se llaman **transportadores asociados con el procesamiento antigénico 1** y **2 (TAP1** y **TAP2)**. Las dos proteínas TAP forman un heterodímero (fig. 5-3) y las mutaciones en uno u otro gen TAP pueden evitar la presentación del antígeno por moléculas del MHC de clase I. La infección vírica de la célula aumenta el suministro de péptidos citosólicos hacia el interior del retículo endoplásmico. Los genes *TAP1* y *TAP2* se mapean dentro del MHC (véase la sección 5-11) y son inducibles por interferones, que se producen en respuesta a infecciones por virus.

En estudios *in vitro* en los que se usan fracciones de células normales, las vesículas microsómicas que imitan al retículo endoplásmico internalizan péptidos, que después se unen a moléculas del MHC de clase I ya presentes en la luz del microsoma. Las vesículas de células con deficiencia de TAP1 o de TAP2 no transportan péptidos. El transporte de péptidos al interior de microsomas normales requiere hidrólisis de ATP, lo que demuestra que el complejo TAP1:TAP2 es un transportador de péptidos dependiente de ATP. Experimentos similares muestran que el complejo TAP tiene cierta especificidad para los péptidos que transporta. Prefiere péptidos de ocho a 16 aminoácidos, con residuos hidrófobos o básicos en el extremo carboxilo (las características exactas de los péptidos que se unen a las moléculas del MHC de clase I [véase la sección 3-14]) y tiene un sesgo contra la presencia de prolina en los primeros tres residuos del extremo amino. El descubrimiento del complejo TAP esclareció la manera en que los péptidos víricos acceden a la luz del retículo endoplásmico y se unen a moléculas del MHC de clase I, pero no explicó la forma en la que se generan estos péptidos.

5-3 Los péptidos para transporte al interior del retículo endoplásmico se generan en el citosol

En las células las proteínas se degradan y se sustituyen con proteínas recién sintetizadas. Gran parte de la degradación proteínica que ocurre en el citosol se lleva a cabo por medio de un gran complejo de proteasa multicatalítico, llamado el **proteasoma**. Éste es un extenso complejo cilíndrico de alrededor de 28 subunidades, dispuestas en cuatro anillos apilados de siete subunidades cada uno. Tiene un centro hueco revestido por los sitios activos de las subunidades proteolíticas. Las proteínas que se van a degradar se introducen en el centro del proteasoma, donde se degradan a péptidos cortos que a continuación se liberan.

Diversas pruebas implican al proteasoma en la producción de ligandos peptídicos para moléculas del MHC de clase I. El proteasoma forma parte de la vía de degradación dependiente de ubiquitina para proteínas citosólicas. Marcar experimentalmente proteínas con ubiquitina resulta en una presentación más eficiente de sus péptidos por moléculas del MHC de clase I. Los inhibidores de la actividad proteolítica del proteasoma también inhiben la presentación antigénica por moléculas del MHC de clase I. Se desconoce si el proteasoma es la única proteasa citosólica capaz de generar péptidos para transporte al interior del retículo endoplásmico.

Dos subunidades del proteasoma, llamadas LMP2 (o b1i) y LMP7 (o b5i) son codificadas dentro del MHC cerca de *TAP1* y de *TAP2*. Junto con moléculas del MHC de clase I y proteínas TAP, su expresión es inducida por interferones, que se producen en respuesta a infecciones víricas. Dos subunidades del proteasoma expresadas de modo constitutivo se sustituyen por LMP2 y LMP7. Asimismo, una tercera subunidad, MECL-1 (también conocida como b2i) que no está codificada dentro del MHC, es inducida por interferones y desplaza también una subunidad constitutiva del proteasoma. Por lo tanto éste puede existir en dos formas, como proteasoma constitutivo (presente en todas las células) y como **inmunoproteasoma** (que se encuentra en células estimuladas por interferones). Se cree que las tres subunidades inducibles del inmunoproteasoma y sus contrapartes constitutivas son las proteasas activas. La sustitución de componentes constitutivos por sus contrapartes inducibles por interferones parece cambiar la especificidad enzimática del proteasoma, de manera que hay un incremento de la división de polipéptidos en los residuos hidrófobos y una división reducida en los residuos ácidos. Esto produce péptidos con residuos carboxilo terminales que son residuos ancla preferidos para la unión a la mayoría de las moléculas del MHC de clase I y son también las estructuras predilectas para el transporte por TAP.

La producción de péptidos antigénicos de la longitud correcta se potencia mediante una modificación adicional del proteasoma inducida por interferón-γ (IFN-γ). Esta es la unión al proteasoma de un complejo proteínico llamado complejo activador del proteasoma PA28. Éste es un anillo de seis o siete miembros compuesto por dos proteínas, PA28α y PA28β, las cuales son inducidas por el IFN-γ. Los anillos PA28 se unen a uno u otro extremo del cilindro del proteasoma, o a ambos extremos y, al abrir los extremos, aumenta la velocidad a la cual se liberan péptidos

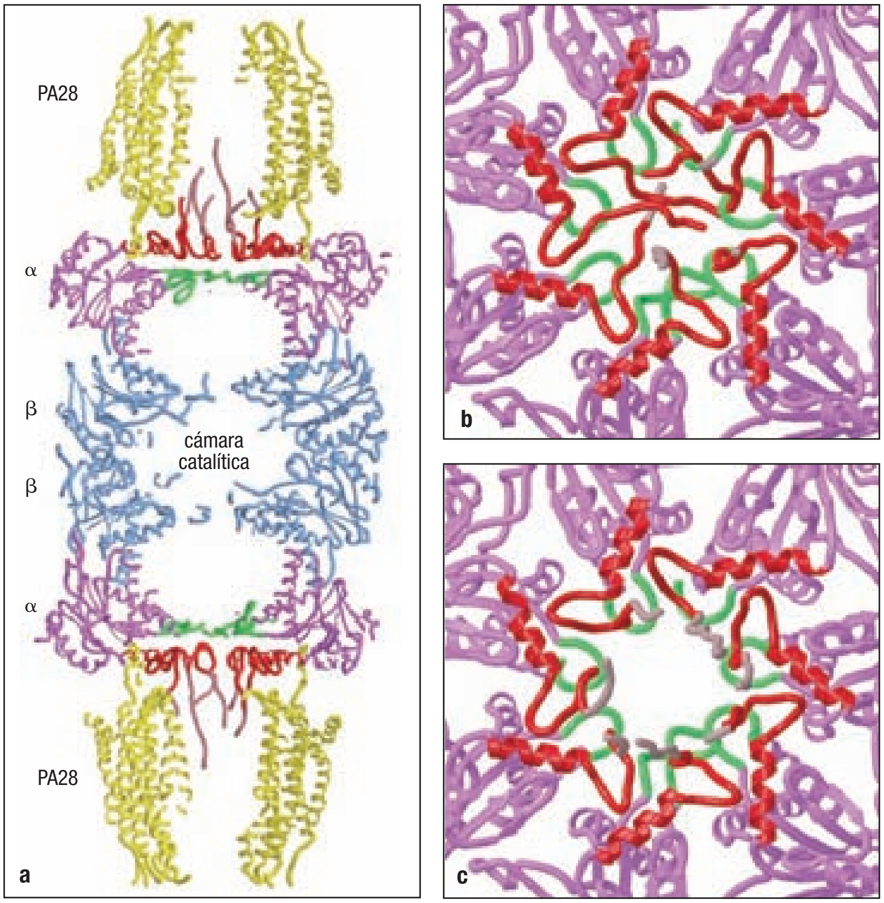


Fig. 5-4. El activador del proteasoma PA28 se une a ambos extremos del proteasoma. Panel a: Los anillos heptaméricos del activador del proteasoma PA28 (amarillo) interactúan con las subunidades α (rosado) en ambos extremos del proteasoma central (las subunidades β que constituyen la cavidad catalítica del centro están en azul). Dentro de esta región se encuentra el anillo α (verde), una abertura estrecha parecida a un anillo que normalmente está bloqueada por otras partes de la subunidad α (que se muestra en rojo). Panel b: acercamiento del anillo α. Panel c: la unión de PA28 (que no se muestra por simplicidad) al proteasoma cambia la conformación de las subunidades α, moviendo las partes de la molécula que bloquean el anillo α y abriendo el extremo del cilindro. Cortesía de F. Whitby.

desde el proteasoma (fig. 5-4). Además de sólo proporcionar más péptidos, esta velocidad de flujo incrementada permite que péptidos en potencia antigénicos escapen al procesamiento adicional que podría destruir sus propiedades antigénicas.

La traducción de mRNA propios o derivados de agentes patógenos en el citoplasma no sólo genera proteínas plegadas de modo apropiado, sino también una cantidad importante (tal vez hasta 30%) de péptidos y proteínas que se conocen como **productos ribosomales defectuosos (DRiP)**. Éstos incluyen péptidos traducidos a partir de intrones en mRNA empalmados de manera inapropiada, traducciones de marcos de lectura desplazados y proteínas plegadas de modo erróneo. Los DRiP son reconocidos y marcados por ubiquitina para su degradación rápida por el proteasoma. Este proceso al parecer derrochador garantiza que las proteínas tanto propias como las derivadas de agentes patógenos generen abundantes péptidos para suministro al proteasoma para la presentación final por parte de las moléculas del MHC de clase I. El proteasoma también puede aumentar el acervo de péptidos mediante un mecanismo de corte y empalme, en el cual un segmento interno de una proteína se elimina y los segmentos polipeptídicos no contiguos circundantes se unen y se usan como el péptido presentado por el MHC de clase I. Aunque todavía no está clara la frecuencia con la cual ocurre el corte y empalme, hay varios ejemplos de células T CD8 específicas para tumores que reconocen antígenos peptídicos formados de esta manera.

El proteasoma produce péptidos listos para ser transportados al interior del retículo endoplásmico. En esta etapa, chaperones celulares, como el complejo de anillo de TCP-1 (TRiC), un chaperón del grupo II, protege a estos péptidos contra la degradación completa en el citoplasma. Sin embargo, muchos de estos péptidos son más largos que los que pueden unirse a las moléculas del MHC de clase I. Por lo tanto, la división en el proteasoma puede no ser el único procesamiento de antígenos para las moléculas del MHC de clase I. Hay muy buenas pruebas de que los extremos carboxilo de antígenos peptídicos de hecho se producen por medio de división en el proteasoma. Los extremos amino pueden producirse mediante otro mecanismo. Los péptidos demasiado largos como para unirse a moléculas del MHC de clase I aun pueden transportarse al interior del retículo endoplásmico, donde sus grupos amino terminales pueden ser recortados por medio de una aminopeptidasa llamada **aminopeptidasa del retículo endoplásmico asociada con la preparación del antígeno (ERAAP)**. Al igual que otros componentes de la vía procesadora de antígenos, la ERAAP se regula en dirección ascendente por el IFN-γ. Los ratones que carecen de ERAAP exhiben defectos en la estibación de péptidos sobre las moléculas del MHC de clase I y las células T CD8 muestran respuestas alteradas, lo que indica que la ERAAP es una aminopeptidasa esencial y única en esta vía procesadora de antígenos.

5-4 El transporte retrógrado del retículo endoplásmico al citosol permite que proteínas exógenas sean procesadas para la presentación cruzada por moléculas del MHC de clase I

Las moléculas del MHC de clase I también pueden presentar péptidos derivados de proteínas de la membrana y secretadas, por ejemplo, las glucoproteínas de envolturas víricas. Las proteínas de la membrana y las secretadas se transfieren a la luz del retículo endoplásmico durante su biosíntesis, pero los péptidos unidos por moléculas del MHC de clase I portan evidencia de que dichas proteínas se han degradado en el citosol. Las porciones de carbohidrato enlazadas a asparagina por lo general presentes en proteínas unidas a membrana o en proteínas secretadas pueden eliminarse en el citosol mediante una reacción enzimática que transforma el residuo de asparagina en ácido aspártico, y este cambio de secuencia diagnóstico puede observarse en algunos péptidos presentados por moléculas del MHC de clase I. Ahora parece ser que las proteínas localizadas en el retículo endoplásmico pueden regresar al citosol por medio del mismo sistema de translocación que las transportó al interior del retículo endoplásmico en primer lugar. Este dispositivo recién descubierto, conocido como **translocación retrógrada (retrotranslocación)**, puede ser el mecanismo normal mediante el cual proteínas ubicadas en el retículo endoplásmico sufren recambio y proteínas plegadas de manera inadecuada se eliminan. Una vez de regreso en el citosol, los polipéptidos son degradados por el proteasoma. Los péptidos resultantes después se transportan de regreso a la luz del retículo endoplásmico por medio de la TAP y se cargan en las moléculas del MHC de clase I.

Debido a este mecanismo de retrotranslocación, las moléculas del MHC de clase I también pueden presentar péptidos derivados de proteínas provenientes de otras células que han sido introducidas en el sistema vesicular desde el ambiente extracelular. Éstas pueden incluir, por ejemplo, proteínas provenientes de células infectadas por virus o de un trasplante de tejido. La presentación de antígenos exógenos por moléculas del MHC de clase I a células T CD8 se llama **presentación cruzada** (fig. 5-2) y se reconoció por vez primera a mediados de la década de 1970, mucho antes de que se comprendiera el mecanismo. En un experimento temprano en el que se documentó la presentación cruzada, células esplénicas de un ratón de un tipo de MHC, H-2^{b}, se inyectaron en un ratón receptor H-2$^{b\times d}$ (portador de los tipos del MHC tanto b como d). Los ratones también difirieron en su trasfondo genético fuera del MHC. Sorprendentemente, algunas células T CD8 mostraron respuesta a antígenos "externos" expresados por las células inmunizantes, aunque se habría esperado sólo una respuesta de células T CD4 a estos antígenos exógenos. Estas respuestas las restringieron las moléculas del MHC de clase I H-2^{d} del receptor. Se interpretó que este resultado significaba que las células T CD8 podían reaccionar a péptidos derivados de las células inmunizantes pero que fueron presentados por una molécula del MHC de clase I del hospedador.

El reconocimiento de la presentación cruzada precedió al reconocimiento de que la retrotranslocación estaba involucrada, y el modo en que las proteínas derivadas de manera exógena se transportaban al citosol de la célula hospedadora al principio fue un enigma. La maquinaria bioquímica precisa comprendida en la retrotranslocación es el tema de investigaciones actuales, pero una vez que las proteínas exógenas han alcanzado el citosol pueden ser degradadas por el proteasoma, y sus péptidos ser transportados de regreso al retículo endoplásmico y cargados en proteínas del MHC de clase I. La presentación cruzada no sólo ocurre en antígenos de injertos de tejidos o de células, como en el experimento original antes descrito, sino también en respuesta a antígenos víricos, bacterianos y tumorales. La presentación cruzada ocurre particularmente bien en un subgrupo de células dendríticas que expresan CD8 sobre su superficie; son en particular eficientes para introducir antígenos exógenos al sistema endosómico mediante fagocitosis y translocarlos de ahí al citosol para su procesamiento y presentación subsiguiente por moléculas del MHC de clase I. Esta vía es importante en la activación de células T CD8 indiferenciadas contra virus que no infectan células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas.

5-5 Las moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas se retienen en el retículo endoplásmico hasta que se unen a un péptido

La unión a un péptido es un paso importante en el ensamble de una molécula del MHC de clase I estable. Cuando se interrumpe el aporte de péptidos hacia el retículo endoplásmico, como en el caso de células con mutaciones en los genes *TAP*, moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas se retienen en el retículo endoplásmico en un estado parcialmente plegado. Esto explica la causa de que las células con mutaciones en *TAP1* o en *TAP2* no expresan moléculas del MHC de clase I en la superficie celular. El plegamiento y el ensamblaje de una molécula del MHC de clase I completa (véase la fig. 3-20) dependen de la asociación de la cadena α del MHC de clase I primero con microglobulina β_2 y después con el péptido; este proceso involucra varias proteínas accesorias con funciones parecidas a las de los chaperones. Sólo después de que el péptido se ha unido, se libera la molécula del MHC de clase I del retículo endoplásmico y se le permite viajar a la superficie celular.

Deficiencia del MHC de clase I

En los seres humanos, las cadenas α del MHC de clase I recién sintetizadas que entran a las membranas del retículo endoplásmico se unen al chaperón **calnexina**, que retiene la molécula del MHC de clase I en un estado parcialmente plegado en el retículo endoplásmico (fig. 5-5). La calnexina también se asocia con receptores de célula T, inmunoglobulinas, y moléculas del MHC de clase II parcialmente plegados y por consiguiente tiene una función crucial en el montaje de muchas proteínas inmunitarias. Cuando la microglobulina β_2 se une a la cadena α, el heterodímero α:microglobulina β_2 parcialmente plegado se disocia de la calnexina, y se une a un complejo de proteínas llamado complejo de carga de MHC de clase I. Un componente de este complejo (la **calreticulina**) es similar a la calnexina y probablemente desempeña una función de chaperón similar. Un segundo componente del complejo es la proteína relacionada con el TAP, **tapasina**, codificada por un gen dentro del MHC. La tapasina forma un puente entre moléculas del MHC de clase I y el TAP, lo que permite que el heterodímero de α:microglobulina β_2 parcialmente plegado espere el transporte de un péptido idóneo desde el citosol. Un tercer componente de este complejo es el chaperón **Erp57**, una oxidorreductasa de tiol que puede tener cierta función en el rompimiento y la formación *de novo* del enlace disulfuro en el dominio $\alpha 2$ del MHC de clase I durante la carga del péptido. La calnexina, el Erp57 y la calreticulina se unen a varias glucoproteínas durante su ensamblaje en el retículo endoplásmico y parecen formar parte del mecanismo de control de calidad general de la célula.

El último componente del complejo de carga del MHC de clase I es la molécula TAP misma, cuya función como transportador también es la mejor comprendida. Los otros componentes parecen ser esenciales para mantener a la molécula del MHC de clase I en un estado receptivo a péptido y también para llevar a cabo una función de edición de péptido, lo que permite el intercambio de péptidos de baja afinidad unidos a la molécula del MHC de clase I por péptidos de mayor afinidad. Ciertamente, las células carentes de calreticulina o de tapasina muestran defectos en el ensamblaje de moléculas del MHC de clase I y expresan complejos de clase I en la superficie celular que contienen péptidos subóptimos, de baja afinidad.

La unión de un péptido al heterodímero parcialmente plegado al final lo libera del complejo de carga del MHC de clase I. La molécula del MHC de clase I por completo plegada y su péptido unido ahora pueden abandonar el retículo endoplásmico y ser transportados hacia la superficie celular. Todavía no está claro si el complejo carga de modo directo péptidos en las moléculas del MHC de clase I, o

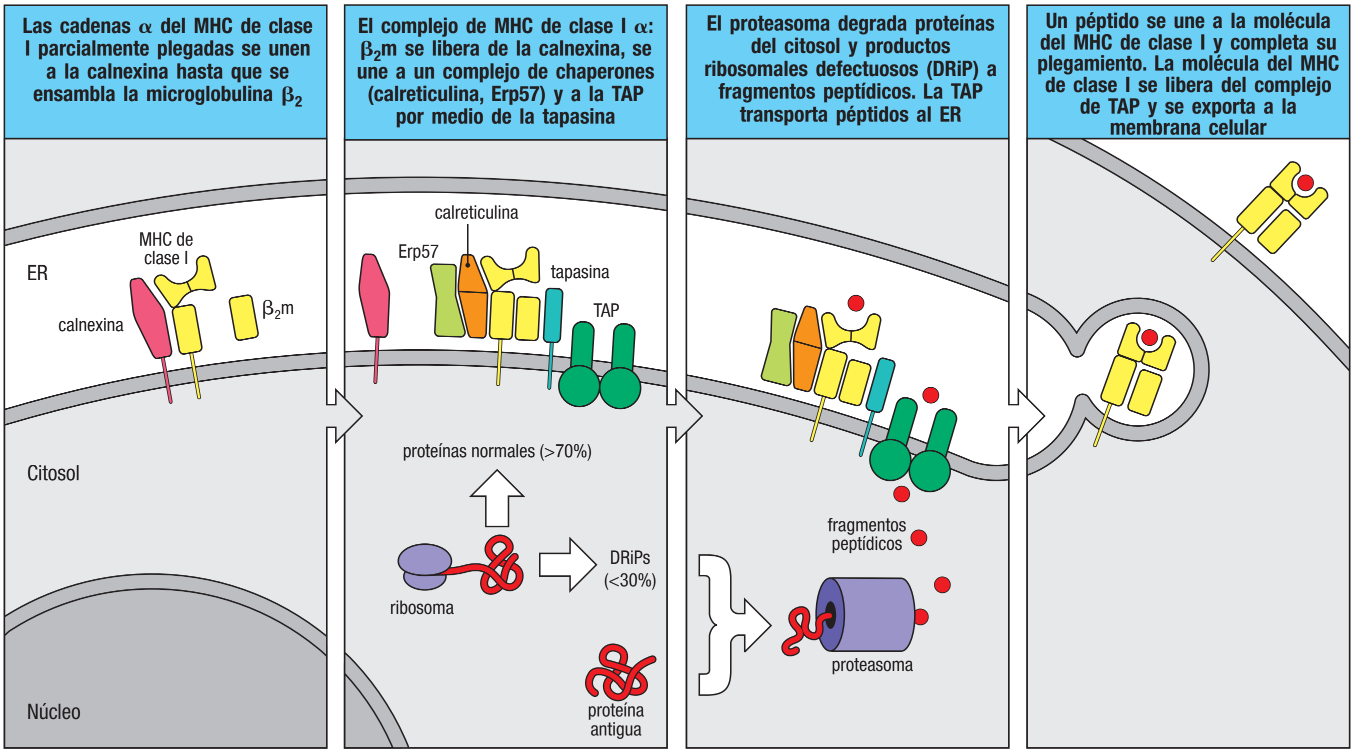

Las cadenas α del MHC de clase I parcialmente plegadas se unen a la calnexina hasta que se ensambla la microglobulina β_2
ER
MHC de clase I
calnexina
β_2m
Citosol
Núcleo
El complejo de MHC de clase I α:β_2m se libera de la calnexina, se une a un complejo de chaperones (calreticulina, Erp57) y a la TAP por medio de la tapasina
calreticulina
Erp57
tapasina
TAP
proteínas normales (>70%)
ribosoma
DRiPs (<30%)
proteína antigua
El proteasoma degrada proteínas del citosol y productos ribosomales defectuosos (DRiP) a fragmentos peptídicos. La TAP transporta péptidos al ER
fragmentos peptídicos
proteasoma
Un péptido se une a la molécula del MHC de clase I y completa su plegamiento. La molécula del MHC de clase I se libera del complejo de TAP y se exporta a la membrana celular

Fig. 5-5. Las moléculas del MHC de clase I no abandonan el retículo endoplásmico a menos que se unan a péptidos. Las cadenas α del MHC de clase I recién sintetizadas se ensamblan en el retículo endoplásmico con una proteína unida a la membrana, la calnexina. Cuando este complejo se une a la microglobulina β_2 (β_2m), el dímero de MHC de clase I α:β_2m se disocia de la calnexina y a continuación la molécula del MHC de clase I parcialmente plegada se une al transportador de péptidos TAP por medio de interacción con una molécula de la proteína asociada con TAP tapasina. Los chaperones calreticulina y Erp57 también se unen para formar parte de este complejo. La molécula del MHC de clase I se retiene dentro del retículo endoplásmico hasta que es liberada por la unión de un péptido, que completa el plegamiento de la molécula del MHC. Incluso en ausencia de infección, hay un flujo continuo de péptidos del citosol al interior del ER. Los productos ribosomales defectuosos (DRiP) y las proteínas antiguas marcadas para destrucción son degradados en el citoplasma por el proteasoma para generar péptidos que se transportan a la luz del retículo endoplásmico por medio de la TAP, como aquí se muestra, y algunos se unirán a moléculas del MHC de clase I. Una vez que un péptido se ha unido a la molécula del MHC, el complejo péptido:MHC abandona el retículo endoplásmico, es transportado a través del aparato de Golgi y por último a la superficie celular.

si la unión a él simplemente permite que la molécula del MHC de clase I investigue los péptidos transportados por el TAP antes de que se difundan en toda la luz del retículo endoplásmico o se transporten de regreso al citosol. Casi ninguno de los péptidos transportados por el TAP se une a las moléculas del MHC en dicha célula, y se eliminan con rapidez del retículo endoplásmico; hay pruebas de que se transportan de regreso al citosol por medio de un mecanismo de transporte dependiente de ATP distinto al del TAP, conocido como complejo Sec61.

En células con genes *TAP* mutantes, las moléculas del MHC de clase I en el retículo endoplásmico son inestables y al final se transfieren de regreso al citosol, donde se degradan. De esta manera, la molécula del MHC de clase I debe unirse a un péptido para completar su plegamiento y para ser transportada hacia delante. En células no infectadas, los péptidos derivados de proteínas propias llenan la hendidura de unión al péptido de las moléculas del MHC de clase I maduras y son transportados a la superficie celular. En células normales, las moléculas del MHC de clase I se retienen en el retículo endoplásmico durante cierto tiempo, lo que sugiere que están presentes en una cantidad mayor que el péptido. Esto tiene mucha importancia para la función inmunitaria de las moléculas del MHC de clase I porque deben estar inmediatamente disponibles para transportar péptidos víricos hacia la superficie celular si la célula es infectada.

5-6 Muchos virus producen inmunoevasinas que interfieren con la presentación de antígenos por moléculas del MHC de clase I

La presentación de péptidos víricos por moléculas del MHC de clase I en la superficie de una célula emite señales a las células T CD8 para que maten a la célula infectada. Algunos virus producen proteínas, llamadas **inmunoevasinas**, que permiten al virus evadir el reconocimiento inmunitario al evitar la aparición de complejos péptido:MHC de clase I sobre la célula infectada (fig. 5-6). Algunas inmunoevasinas víricas bloquean la entrada de péptido al retículo endoplásmico al dirigirse al TAP (fig. 5-7, panel superior). Por ejemplo, el virus del herpes simple

Virus	Proteína	Categoría	Mecanismo
Virus del herpes simple 1	ICP47	Bloquea la entrada de los péptidos al retículo endoplásmico	Bloquea la unión del péptido a TAP
Citomegalovirus humano (HCMV)	US6		Inhibe la actividad de ATPasa de TAP
Virus del herpes bovino	UL49.5		Inhibe el transporte de péptidos por TAP
Adenovirus	E19	Retención del MHC de clase I en el retículo endoplásmico	Inhibidor competitivo de la tapasina
HCMV	US3		Bloquea la función de la tapasina
Citomegalovirus (CMV) murino	M152		Se desconoce
HCMV	US2	Degradación del MHC de clase I (dislocación)	Transporta algunas moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas al citosol
Virus del herpes γ murino 68	mK3		Actividad de ligasa de E3-ubiquitina
CMV murino	m4	Se une al MHC de clase I en la superficie celular	Interfiere con el reconocimiento por linfocitos citotóxicos mediante un mecanismo desconocido

Fig. 5-6. Las inmunoevasinas producidas por virus interfieren con el procesamiento de los antígenos que se unen a moléculas del MHC de clase I.

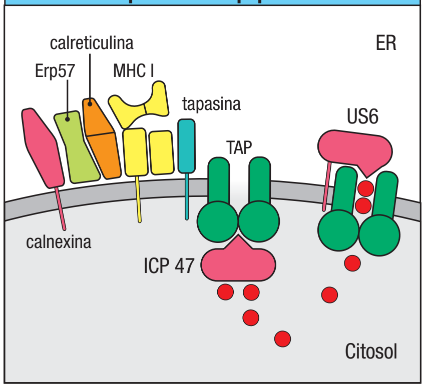
produce una proteína, ICP47, que se une a la superficie citosólica del TAP y evita que los péptidos entren al transportador. La proteína US6 del citomegalovirus humano impide el transporte de péptidos al inhibir la actividad ATPasa del TAP, y la proteína UL49.5 del virus del herpes bovino inhibe el transporte de péptidos por el TAP. Los virus también pueden evitar que los complejos péptido:MHC lleguen a la superficie celular al retener moléculas del MHC de clase I en el retículo endoplásmico (fig. 5-7, panel medio). La proteína E19 del adenovirus interactúa con ciertas proteínas del MHC de clase I y contiene un motivo que retiene al complejo proteínico en el retículo endoplásmico. E19 también evita la interacción entre la tapasina y el TAP, necesaria para la carga del péptido sobre la molécula del MHC de clase I. Varias proteínas víricas pueden catalizar la degradación de moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas mediante un proceso conocido como **dislocación**, que inicia la vía que en circunstancias normales se usa para degradar proteínas del retículo endoplásmico plegadas de modo inadecuado al dirigirlas de regreso al citosol. Por ejemplo, la proteína US11 del citomegalovirus humano se une a moléculas del MHC de clase I nacientes y junto con una proteína ubicua de la membrana del retículo endoplásmico del hospedador, la derlina-1, las lleva al citosol, donde se degradan (fig. 5-7, panel inferior). Casi todas las inmunoevasinas víricas provienen de virus con genomas de DNA como la familia del virus del herpes, que tienen genomas grandes y cuya estrategia de replicación en el hospedador involucra un periodo de latencia o de quiescencia.

5-7 Los péptidos presentados por moléculas del MHC de clase II se generan en vesículas endocíticas acidificadas

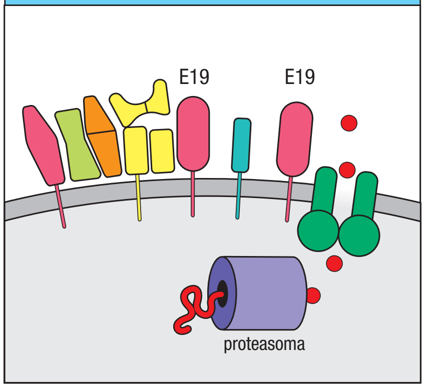
Varias clases de agentes patógenos, entre ellos el parásito protozoario *Leishmania* y las micobacterias que causan lepra y tuberculosis, se replican dentro de vesículas intracelulares en los macrófagos. Dado que residen en vesículas rodeadas por membrana, las proteínas de estos agentes patógenos por lo general no son accesibles a los proteasomas del citosol. En cambio, después de la activación del macrófago, las proteínas contenidas en vesículas (que a menudo son proteínas globulares estabilizadas por medio de enlaces disulfuro intramoleculares) son reducidas y degradadas por proteasas dentro de las vesículas a fragmentos peptídicos que se unen a moléculas del MHC de clase II. De esta manera se llevan a la superficie celular, donde las células T CD4 pueden reconocerlas. Los agentes patógenos y las proteínas extracelulares que se internalizan en las vesículas endocíticas también se procesan de este modo y sus péptidos se presentan a las células T CD4 (fig. 5-8).

La mayor parte de lo que se sabe acerca del procesamiento proteínico en la vía endocítica proviene de experimentos en los cuales se alimenta a macrófagos con proteínas simples, que son captadas mediante endocitosis; de esta manera puede cuantificarse el procesamiento de antígeno agregado. Las proteínas que se unen a la inmunoglobulina de superficie de las células B y que se internalizan por medio de endocitosis mediada por receptores, se procesan mediante la misma vía. Las proteínas que entran a las células por medio de endocitosis se transportan

Las evasinas víricas US6 e ICP 47 bloquean la presentación de antígeno al evitar el movimiento del péptido a través del transportador de péptido TAP



La proteína del adenovirus E19 compite con la tapasina e inhibe la carga de péptido sobre proteínas del MHC de clase I nacientes



La proteína de CMV US11, unión con la derlina, causa dislocación de moléculas del MHC de clase I nacientes de regreso al citosol para su degradación

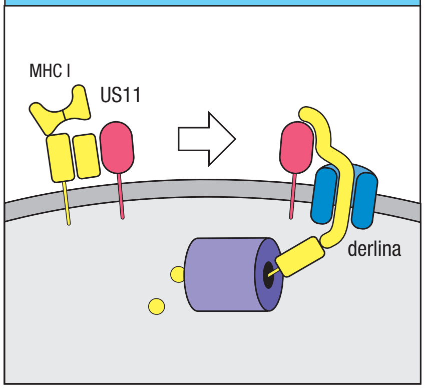


Fig. 5-7. Las inmunoevasinas víricas se dirigen al complejo de carga de péptido en el retículo endoplásmico. En el panel superior se muestra el bloqueo de la entrada del péptido al retículo endoplásmico (ER). La proteína ICP47 citosólica del HSV-1 evita que los péptidos se unan a TAP en el citosol, mientras que la proteína US6 del CMV humano interfiere con la transferencia dependiente de ATP de péptidos por medio de TAP. En el panel central se muestra la retención de moléculas del MHC de clase I en el ER mediante la proteína E19 de adenovirus. Ésta se une a ciertas moléculas del MHC y las retiene en el ER por medio de un motivo de retención en el ER y al mismo tiempo compite con la tapasina para evitar la asociación con TAP y la carga del péptido. En el panel inferior se muestra cómo la proteína US11 del CMV humano se asocia con moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas y las dirige de regreso al citosol mediante un conducto de membrana del ER, la derlina-1. Una vez en el citosol la proteína del MHC es marcada para su degradación en el proteasoma.

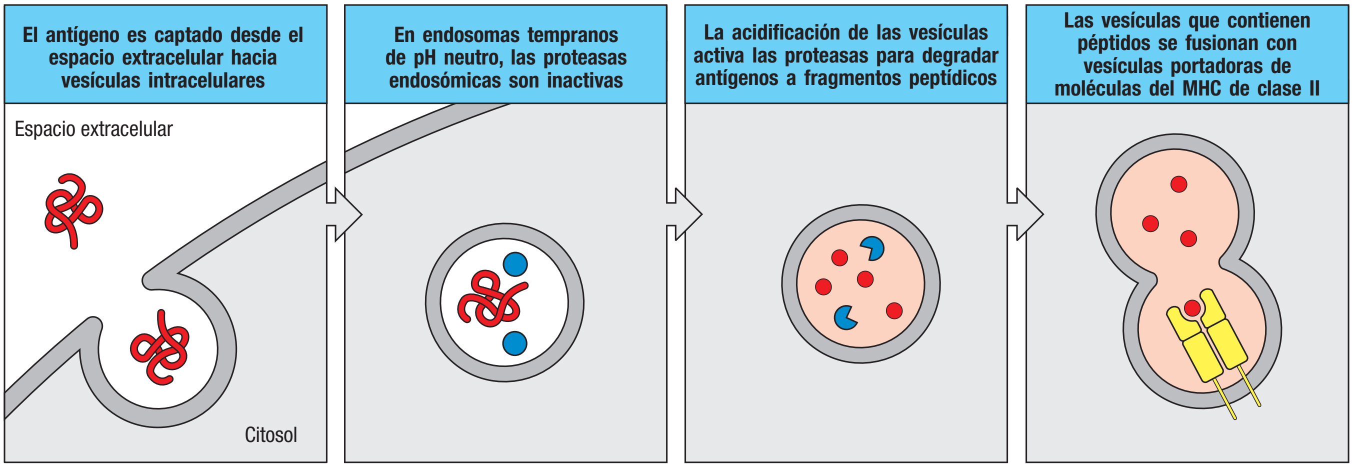

El antígeno es captado desde el espacio extracelular hacia vesículas intracelulares
Espacio extracelular
Citosol
En endosomas tempranos de pH neutro, las proteasas endosómicas son inactivas
La acidificación de las vesículas activa las proteasas para degradar antígenos a fragmentos peptídicos
Las vesículas que contienen péptidos se fusionan con vesículas portadoras de moléculas del MHC de clase II

Fig. 5-8. Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase II se generan en vesículas endocíticas acidificadas. En el caso que se ilustra aquí, antígenos extraños extracelulares (como bacterias o antígenos bacterianos) han sido captados por una célula presentadora de antígenos, como un macrófago o una célula dendrítica inmadura. En otros casos, las fuentes de los antígenos peptídicos pueden ser bacterias o parásitos que han invadido la célula para replicarse en las vesículas intracelulares. En ambos casos, la vía de procesamiento de antígeno es la misma. El pH de los endosomas que contienen los agentes patógenos internalizados disminuye de modo progresivo, lo que activa proteasas dentro de las vesículas para degradar el material engullido. En algún momento de su trayectoria hacia la superficie celular, moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas pasan por dichas vesículas acidificadas, se unen a fragmentos peptídicos del antígeno y los transportan a la superficie celular.

a los **endosomas**, que se acidifican cada vez más conforme progresan hacia el interior de las células y al final se fusionan con lisosomas. Los endosomas y los lisosomas contienen proteasas, conocidas como proteasas ácidas, que se activan a pH bajo y finalmente degradan los antígenos proteínicos contenidos en las vesículas. El material particulado de mayor tamaño internalizado mediante fagocitosis o macropinocitosis también se puede manejar por medio de esta vía de procesamiento antigénico.

Los fármacos que incrementan el pH de los endosomas (como la cloroquina), inhiben la presentación de antígenos que entran a la célula de este modo, lo que sugiere que las proteasas ácidas se encargan del procesamiento de antígenos internalizados. Entre estas proteasas ácidas están las proteasas de cisteína, las catepsinas B, D, S y L; esta última es la enzima más activa de esta familia. El procesamiento antigénico puede imitarse hasta cierto grado mediante la digestión de proteínas con estas enzimas *in vitro* a pH ácido. Las catepsinas S y L pueden ser las proteasas predominantes comprendidas en el procesamiento de antígenos vesiculares; los ratones que carecen de catepsina B o de catepsina D muestran procesamiento normal de antígenos, mientras que aquellos sin catepsina S muestran algunas deficiencias en dicho procesamiento. Es probable que el repertorio general de péptidos producidos dentro de la vía endosómica refleje las actividades de las muchas proteasas que se encuentran en los compartimientos endosómico y lisosómico.

Quizá sea necesario reducir los enlaces disulfuro, en particular los intramoleculares, antes de que las proteínas que los contienen puedan digerirse en los endosomas. Una reductasa de tiol inducida por IFN-γ presente en el compartimiento endosómico (la **reductasa de tiol lisosómica inducida por IFN-γ [GILT]**) lleva a cabo esta función en la vía procesadora de antígenos.

Las moléculas del MHC de clase II presentan principalmente péptidos de proteínas de la vía vesicular y las del MHC de clase I presentan péptidos derivados de proteínas intracelulares. Sin embargo, como se describió en la sección 5-4, hay intercomunicación entre estas vías, lo que permite la presentación cruzada de proteínas exógenas por moléculas del MHC de clase I. Por el contrario, no es sorprendente que un número importante de péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II surge a partir de proteínas, como la actina y la ubiquitina, que se encuentran en el citosol. El mecanismo más probable por el cual las proteínas citosólicas se procesan para la presentación al MHC de clase II es el proceso normal de recambio proteínico conocido como **autofagia**, en el cual proteínas y organelos citosólicos se transportan a los lisosomas para su degradación. La autofagia es constitutiva pero puede potenciarse por situaciones de estrés celular como la inanición, cuando la célula debe catabolizar proteínas intracelulares para obtener energía. En el proceso de **microautofagia**, el citosol se internaliza de forma continua en el sistema vesicular por medio de invaginaciones lisosómicas, mientras que en la **macroautofagia**, que se induce por inanición, un autofagosoma de doble membrana engulle citosol y se fusiona con los lisosomas. En una tercera vía de autofagia se usa la proteína cognada de choque térmico 70 (Hsc70) y la proteína de membrana asociada al lisosoma 2 (LAMP-2) para transportar proteínas citosólicas a los lisosomas. La autofagia se ha demostrado en el procesamiento del antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr 1 (EBNA-1) para su presentación a las células T CD4.

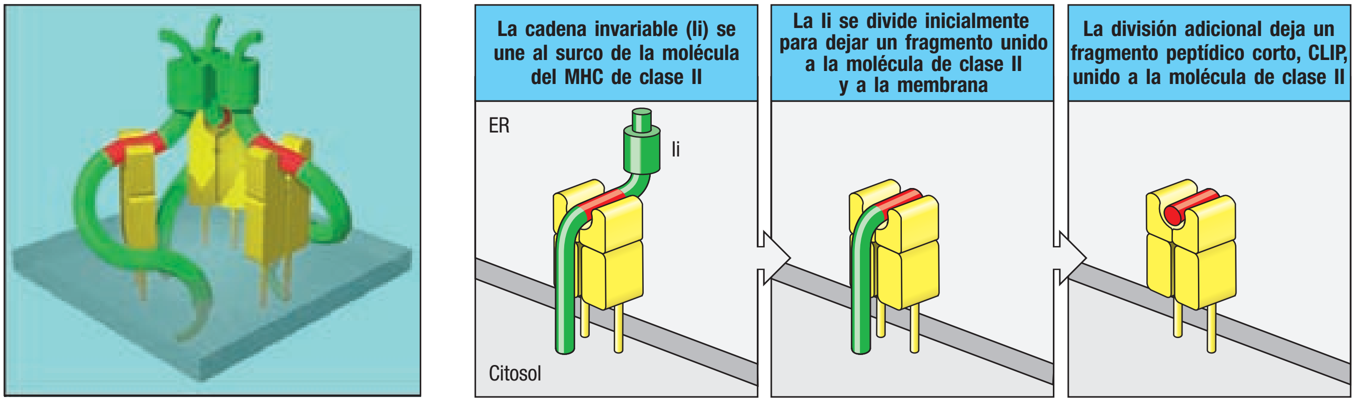
5-8 La cadena invariable dirige moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas hacia vesículas intracelulares acidificadas

La función de las moléculas del MHC de clase II es unirse a péptidos generados en las vesículas intracelulares de macrófagos, células dendríticas inmaduras, células B y otras células presentadoras de antígenos y presentar estos péptidos a las células T CD4. La vía biosintética de moléculas del MHC de clase II, como las de otras glucoproteínas de superficie celular, empieza con su translocación al interior del retículo endoplásmico y por lo tanto se debe impedir que se unan de manera prematura a péptidos transportados a la luz del retículo endoplásmico o a los polipéptidos recién sintetizados propios de la célula. Puesto que el retículo endoplásmico está muy bien dotado de cadenas polipeptídicas desplegadas y parcialmente plegadas, se necesita un mecanismo general para evitar su unión al surco abierto de unión al péptido de la molécula del MHC de clase II.

La unión se evita mediante el ensamblaje de moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas con una proteína conocida como la **cadena invariable (Ii)** asociada al MHC de clase II. La cadena invariable forma trímeros; cada subunidad se une de modo no covalente a un heterodímero α:β del MHC de clase II (fig. 5-9). Una cadena Ii se une a la molécula del MHC de clase II; parte de su cadena polipeptídica yace dentro del surco de unión al péptido, lo que bloquea el surco y evita la unión de péptidos o de proteínas parcialmente plegadas. Mientras este complejo se ensambla en el retículo endoplásmico, sus componentes se asocian con calnexina. Sólo cuando el ensamblaje termina para producir un complejo de nueve cadenas, el complejo se libera de la calnexina para el transporte hacia afuera del retículo endoplásmico. Cuando forma parte del complejo de nueve cadenas, la molécula del MHC de clase II no puede unirse a péptidos ni a proteínas desdobladas, de manera que aquellos presentes en el retículo endoplásmico por lo general no son presentados por moléculas del MHC de clase II. Hay evidencias de que en ausencia de cadenas invariables muchas moléculas del MHC de clase II se retienen en el retículo endoplásmico como complejos con proteínas plegadas de modo erróneo.

La cadena invariable tiene una segunda función: dirigir el transporte de las moléculas del MHC de clase II a un compartimiento endosómico de pH bajo donde puede ocurrir la carga de péptidos. El complejo formado por heterodímeros α:β del MHC de clase II y la Ii se retiene durante 2 a 4 h en este compartimiento. Durante este periodo, la Ii se divide por medio de proteasas ácidas como la catepsina S en

Fig. 5-9. La cadena invariable se divide para dejar un fragmento peptídico, CLIP, unido a la molécula del MHC de clase II. A la izquierda se muestra un modelo de la cadena invariable trimérica unida a heterodímeros α:β del MHC de clase II. La porción CLIP se muestra en color rojo, el resto de la cadena invariable en verde y las moléculas del MHC de clase II en amarillo. En el retículo endoplásmico, la cadena invariable (Ii) se une a moléculas del MHC de clase II con la sección CLIP de su cadena polipeptídica situada a lo largo del surco de unión al péptido (modelo y panel izquierdo). La Ii se divide después del transporte hacia una vesícula acidificada, inicialmente justo a un lado de la molécula clase II del MHC (panel central). La porción restante de la Ii (conocida como péptido inducido por leupeptina o fragmento LIP) retiene los segmentos transmembrana y citoplásmico que contienen las señales que dirigen complejos Ii:MHC de clase II a la vía endosómica. La división subsiguiente (panel derecho) del fragmento LIP deja sólo un péptido corto aún unido a la molécula clase II; este péptido es el fragmento CLIP. Modelo estructural cortesía de P. Cresswell.


La cadena invariable (Ii) se une al surco de la molécula del MHC de clase II
ER
Ii
Citosol
La Ii se divide inicialmente para dejar un fragmento unido a la molécula de clase II y a la membrana
La división adicional deja un fragmento peptídico corto, CLIP, unido a la molécula de clase II

varios pasos, como se muestra en la figura 5-9. Las primeras divisiones generan una forma truncada de Ii que permanece unida a la molécula del MHC de clase II y la retiene dentro del compartimiento proteolítico. Una división subsiguiente libera la molécula del MHC de clase II del fragmento de Ii asociado con la membrana, lo que deja un fragmento corto de Ii llamado **CLIP** (que significa **péptido de cadena invariable asociado a clase II**) aún unido a la molécula del MHC. Las moléculas de MHC de clase II relacionadas con el CLIP no pueden unirse a otros péptidos. El CLIP se debe disociar o ser desplazado para permitir que un péptido se una a la molécula del MHC y permitir que el complejo se lleve a la superficie celular. La catepsina S divide a la Ii en casi todas las células positivas para MHC de clase II, incluso células presentadoras de antígeno, mientras que en células epiteliales corticales del timo la catepsina S parece ser sustituida por catepsina L.

Todavía no se define con claridad el compartimiento endosómico en el cual la Ii se divide y las moléculas del MHC de clase II encuentran al péptido. Casi todas las moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas se llevan a la superficie celular en vesículas, que en algún momento se fusionan con endosomas entrantes. No obstante, también hay evidencias de que algunos complejos MHC de clase II:Ii se transportan primero a la superficie de la célula y después se internalizan de nuevo en los endosomas. En uno u otro caso, los complejos MHC de clase II:Ii entran a la vía endosómica y ahí encuentran péptidos derivados de proteínas propias a los que se unen. La microscopia inmunoelectrónica usando anticuerpos marcados con partículas de oro para localizar Ii y moléculas del MHC de clase II dentro de células, sugiere que la Ii se divide y los péptidos se unen a moléculas del MHC de clase II en un compartimiento endosómico particular llamado el **MIIC (compartimiento del MHC de clase II)**, en etapas tardías de la vía endosómica (fig. 5-10).

Al igual que con las moléculas del MHC de clase I, las moléculas del MHC de clase II ubicadas en células no infectadas se unen a péptidos derivados de proteínas propias. Las moléculas del MHC de clase II que no se unen a péptidos después de la disociación de la cadena invariable son inestables en el pH ácido del endosoma y se degradan con rapidez.

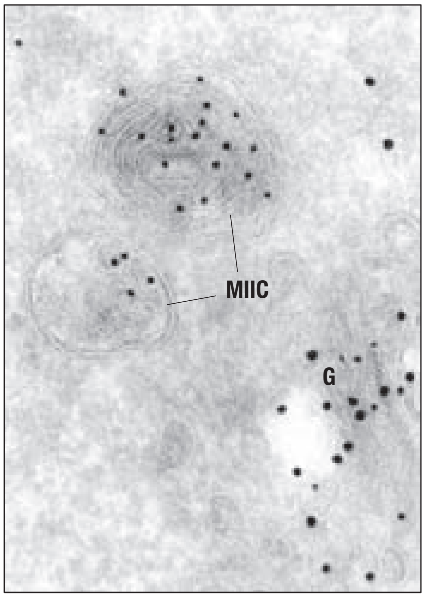


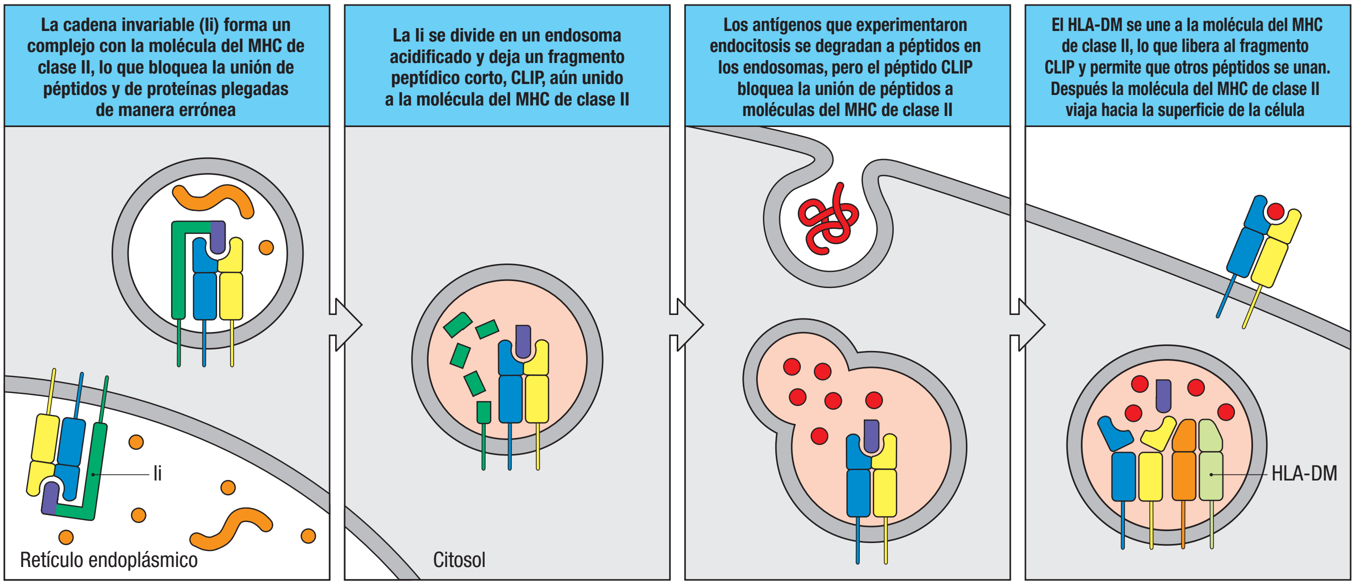
Fig. 5-10. Las moléculas del MHC de clase II se cargan con péptidos en un compartimiento intracelular especializado. Las moléculas del MHC de clase II se transportan del aparato de Golgi (marcado con una G en esta micrografía electrónica de un corte ultradelgado de una célula B) a la superficie de la célula por medio de vesículas intracelulares especializadas llamadas compartimiento de MHC de clase II (MIIC). Éstas tienen una morfología compleja, que muestra vesículas internas y hojas de membrana. Anticuerpos marcados con partículas de oro de diferentes tamaños identifican la presencia tanto de moléculas del MHC de clase II (partículas de oro pequeñas) como de la cadena invariable (partículas de oro grandes) en el aparato de Golgi, mientras que sólo moléculas del MHC de clase II son detectables en el MIIC. En consecuencia, se cree que en este compartimiento la cadena invariable se divide y ocurre carga de péptido. Fotografía (× 135 000) cortesía de H.J. Geuze.

5-9 Una molécula especializada parecida a MHC de clase II cataliza la carga de moléculas de MHC de clase II con péptidos

Otro componente de la vía vesicular de procesamiento de antígenos se reveló mediante análisis de líneas de células B humanas mutantes con un defecto de la presentación antigénica. Las moléculas del MHC de clase II en estas líneas celulares se ensamblan de manera correcta con la cadena invariable y parecen seguir la ruta vesicular normal. Sin embargo, no se unen a péptidos derivados de proteínas internalizadas y a menudo llegan a la superficie celular con el péptido CLIP aún unido.

El defecto en estas células yace en una molécula parecida a MHC de clase II llamada **HLA-DM** en los seres humanos (H-2M en los ratones). Los genes que codifican HLA-DM se encuentran cerca de los que codifican TAP y LMP (ahora también conocidos como PSMB) en la región del MHC de clase II (véase la fig. 5-12); codifican una cadena α y una cadena β muy similares a las de otras moléculas del MHC de clase II. No obstante, la molécula HLA-DM no se expresa en la superficie celular, sino que se encuentra de manera predominante en el MIIC. HLA-DM se une a moléculas del MHC de clase II vacías, que de otro modo se agregarían, y las estabiliza; además, cataliza tanto la liberación del fragmento CLIP de complejos MHC de clase II:CLIP como la unión de otros péptidos a la molécula del MHC de clase II vacía (fig. 5-11). Sin embargo, la molécula del HLA-DM no se une a péptidos y el surco abierto que se encuentra en otras moléculas de MHC de clase II está cerrado en la molécula HLA-DM.

HLA-DM también cataliza la liberación de péptidos unidos de manera inestable desde moléculas del MHC de clase II. En presencia de una mezcla de péptidos capaces de unirse a moléculas del MHC de clase II, como ocurre en el MIIC, HLA-DM se une de modo continuo a complejos péptido:MHC de clase II, eliminando péptidos unidos con debilidad y permitiendo que otros péptidos los sustituyan. Es probable que los antígenos presentados por moléculas del MHC de clase II tengan



La cadena invariable (Ii) forma un complejo con la molécula del MHC de clase II, lo que bloquea la unión de péptidos y de proteínas plegadas de manera errónea

La Ii se divide en un endosoma acidificado y deja un fragmento peptídico corto, CLIP, aún unido a la molécula del MHC de clase II

Los antígenos que experimentaron endocitosis se degradan a péptidos en los endosomas, pero el péptido CLIP bloquea la unión de péptidos a moléculas del MHC de clase II

El HLA-DM se une a la molécula del MHC de clase II, lo que libera al fragmento CLIP y permite que otros péptidos se unan. Después la molécula del MHC de clase II viaja hacia la superficie de la célula

Fig. 5-11. El HLA-DM facilita la carga de péptidos antigénicos sobre moléculas del MHC de clase II. La cadena invariable (Ii) se une a moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas y bloquea la unión de péptidos y de proteínas desdobladas en el retículo endoplásmico y durante el transporte de la molécula del MHC de clase II hacia vesículas endocíticas acidificadas (primer panel), donde las proteasas dividen la cadena invariable y dejan el péptido CLIP unido a la molécula del MHC de clase II (segundo panel). Dentro de endosomas acidificados, los agentes patógenos y sus proteínas se degradan a péptidos, los cuales no pueden unirse a moléculas del MHC de clase II ocupadas por CLIP (tercer panel). La molécula parecida a clase II, HLA-DM, se une a complejos MHC de clase II:CLIP y cataliza la liberación de CLIP y la unión de péptidos antigénicos (cuarto panel).

que persistir sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno durante algunos días antes de encontrar células T capaces de reconocerlos. La capacidad de HLA-DM para eliminar péptidos unidos de manera inestable, a veces llamada **edición de péptidos**, asegura que los complejos péptido:MHC de clase II desplegados sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno sobrevivan el tiempo suficiente para estimular a las células CD4 apropiadas.

Una segunda molécula del MHC de clase II atípica, llamada **HLA-DO** (H-2O en los ratones) se produce en células epiteliales del timo y en células B. Esta molécula es un heterodímero formado por la cadena HLA-DOα y la cadena HLA-DOβ (fig. 5-12). HLA-DO no está presente en la superficie celular; sólo se encuentra en vesículas intracelulares y no parece unirse a péptidos. En cambio, actúa como regulador negativo de HLA-DM, uniéndose a él e inhibiendo la liberación de CLIP de moléculas del MHC de clase II catalizada por la HLA-DM y la unión de otros péptidos a estas moléculas. La expresión de la cadena HLA-DOβ no incrementa por el IFN-γ, mientras que la expresión de HLA-DM sí. De este modo, durante respuestas inflamatorias en las cuales las células T y los linfocitos citolíticos naturales (NK) producen IFN-γ, la expresión aumentada de HLA-DM tiene la capacidad para superar los efectos inhibidores de HLA-DO. Se desconoce por qué la capacidad presentadora de antígeno de células epiteliales del timo y de células B debe regularse de esta manera; en células epiteliales del timo el propósito puede ser seleccionar células T CD4 en desarrollo al usar un repertorio de péptidos propios diferentes de aquellos a los cuales serán expuestos como células T maduras. La participación de la HLA-DM para facilitar la unión de péptidos a moléculas del MHC de clase II es paralela a la de la TAP para facilitar la unión de péptidos a moléculas del MHC de clase I. Por lo tanto, parece probable que los mecanismos especializados para suministrar péptidos han coevolucionado con las moléculas del MHC mismas. También es probable que los agentes patógenos hayan creado por evolución estrategias para inhibir la carga de péptidos sobre moléculas del MHC de clase II, de manera muy parecida al modo en que los virus han encontrado maneras de subvertir el procesamiento y la presentación de antígenos por medio de las moléculas del MHC de clase I.

5-10 La unión estable de péptidos a moléculas del MHC proporciona una presentación de antígenos eficaz en la superficie celular

Para que las moléculas del MHC desempeñen su función esencial de señalización de infección intracelular, el complejo péptido:MHC debe ser estable en la superficie de la célula. Si el complejo se disociara con demasiada facilidad, el agente patógeno en la célula infectada podría escapar a la detección. Además, las moléculas del MHC sobre células no infectadas podrían captar péptidos liberados por moléculas del MHC sobre células infectadas, y emitir falsamente señales hacia células T citotóxicas de que una célula sana está infectada, lo que desencadenaría su destrucción injustificada. La unión estrecha de péptidos a moléculas del MHC hace que estos dos resultados indeseables sean poco probables.

La persistencia de un complejo péptido:MHC sobre una célula puede medirse por su capacidad para estimular células T, mientras que el destino de las moléculas del MHC mismas puede rastrearse de modo directo mediante tinción específica. De esta manera puede mostrarse que complejos péptido:MHC específicos sobre células vivas se pierden de la superficie y se internalizan de nuevo como parte del recambio proteínico natural a la misma velocidad que las moléculas del MHC mismas, lo que indica que la unión al péptido es en esencia irreversible. Esta unión estable permite que moléculas del MHC transporten con eficiencia incluso péptidos raros hacia la superficie celular, y permite el despliegue a largo plazo de estos complejos sobre la superficie de la célula infectada. Esto satisface el primero de los requisitos para la presentación eficaz de antígeno.

El segundo requerimiento es que si un péptido debe disociarse de una molécula del MHC de superficie celular, los péptidos del líquido extracelular circundante serían incapaces de unirse al sitio vacío de unión al péptido. De hecho, se ha mostrado que la eliminación del péptido de una molécula del MHC de clase I purificada requiere la desnaturalización de la proteína. Cuando el péptido se disocia de una molécula del MHC de clase I en la superficie de una célula viva, la molécula cambia de conformación, la microglobulina β_2 se disocia y la cadena α se internaliza y se degrada con rapidez. De este modo, casi todas las moléculas del MHC de clase I vacías se pierden con rapidez de la superficie celular.

A pH neutro, las moléculas del MHC de clase II vacías son más estables que las del MHC de clase I desocupadas, aunque las primeras también se eliminan de la superficie celular. Se agregan con facilidad y la internalización de dichos agregados puede explicar su pérdida de la superficie. Más aún, la pérdida del péptido de moléculas del MHC de clase II es más probable cuando las moléculas transitan a través de endosomas acidificados como parte del proceso normal de reciclaje de la membrana celular. A pH ácido, las moléculas del MHC de clase II tienen la capacidad de unirse a péptidos presentes en las vesículas, pero aquellas que no logran hacerlo se degradan con rapidez.

De esta manera se evita con eficacia que las moléculas del MHC de clase I y las de clase II adquieran péptidos de modo directo desde el líquido extracelular circundante. Esto garantiza que las células T actúen de manera selectiva sobre células infectadas o sobre células especializadas para la ingestión y la presentación de agentes patógenos, mientras preservan células sanas circundantes.

Resumen

La característica más distintiva del reconocimiento de antígenos por parte de las células T es la forma del ligando reconocido por el receptor. Esto comprende un péptido derivado de un antígeno externo y unido a una molécula del MHC. Las moléculas del MHC son glucoproteínas de superficie celular con un surco de unión al péptido que puede acoplarse a una amplia variedad de péptidos diferentes. La molécula del MHC se une al péptido dentro de la célula y lo lleva a la su superficie, donde una célula T puede reconocer al ligando combinado. Hay dos tipos de moléculas del MHC, las de clase I y las de clase II, que adquieren péptidos en diferentes sitios intracelulares y que activan las células T CD8 y CD4, respectivamente. Las moléculas del MHC de clase I se sintetizan en el retículo endoplásmico y adquieren sus péptidos en dicha localización. Los péptidos cargados en el MHC de clase I derivan de proteínas degradadas en el citosol por una proteasa multicatalítica, el proteasoma. Los péptidos generados por dicha molécula se transportan al retículo endoplásmico por medio de una proteína heterodimérica de unión a ATP llamada TAP y después quedan disponibles para unirse a moléculas del MHC de clase I parcialmente plegadas que se mantienen atadas a la TAP. La unión a los péptidos es una parte integral del ensamblaje de molécula del MHC de clase I y debe ocurrir antes de que la molécula del MHC de clase I pueda completar su plegamiento y abandonar el retículo endoplásmico para ir a la superficie celular. El proteasoma degrada proteínas citosólicas normales, lo que permite la detección y la eliminación de agentes patógenos citosólicos, como los virus, por células CD8 especializadas para matar cualquier célula que presente péptidos externos. El proteasoma también puede degradar proteínas que se han transportado al interior del citosol desde el sistema vesicular por medio de transporte retrógrado. Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando una célula dendrítica ha fagocitado células muertas eliminadas por un virus. Transportar antígenos víricos exógenos al citosol permite a las células dendríticas no infectadas procesar estos antígenos y presentarlos a células T CD8 indiferenciadas en el fenómeno de presentación cruzada, que es importante para la generación de respuestas inmunitarias eficaces.

A diferencia de la carga de péptido sobre moléculas del MHC de clase I, las moléculas del MHC de clase II no adquieren sus ligandos peptídicos en el retículo endoplásmico debido a su asociación temprana con la cadena invariable (Ii), que se une a su surco de unión al péptido y lo bloquea. Son dirigidas por la Ii hacia un compartimiento endosómico ácido donde (en presencia de proteasas activas, en particular catepsina S, y con la ayuda de HLA-DM, una molécula parecida a MHC de clase II especializada que cataliza la carga de péptido) se libera la Ii y se unen otros péptidos. De este modo, las moléculas del MHC de clase II se unen a péptidos provenientes de proteínas que se degradan en endosomas. Ahí pueden captar péptidos de agentes patógenos que han entrado al sistema vesicular de macrófagos, o de antígenos internalizados por células dendríticas inmaduras o los receptores de inmunoglobulina de células B. El proceso de autofagia puede transportar proteínas del citosol al sistema vesicular para su presentación por moléculas del MHC de clase II. Las células T CD4 que reconocen complejos péptido:MHC de clase II tienen diversas actividades efectoras especializadas. Subgrupos de células T CD4 activan macrófagos para matar a los agentes patógenos intravesiculares que albergan, ayudan a las células B a secretar inmunoglobulinas contra moléculas extrañas y regulan respuestas inmunitarias.

El complejo principal de histocompatibilidad y sus funciones

La función de moléculas del MHC es unirse a fragmentos peptídicos derivados de agentes patógenos y desplegarlos sobre la superficie celular para su reconocimiento por las células T apropiadas. Las consecuencias casi siempre son nocivas para el agente patógeno (se mata a las células infectadas por virus, se activan los macrófagos para que maten bacterias que viven en sus vesículas intracelulares y se activan las células B para que produzcan anticuerpos que eliminen agentes patógenos extracelulares o para que los neutralicen). De esta manera, hay fuerte presión selectiva a favor de cualquier agente patógeno que haya mutado de tal modo que escape a la presentación por parte de una molécula del MHC.

Dos propiedades separadas del MHC hacen difícil que los agentes patógenos evadan respuestas inmunitarias de esta manera. En primer lugar, el MHC es **poligénico**: contiene varios genes diferentes de MHC de clase I y de MHC de clase II, de modo que cada individuo posee un grupo de moléculas del MHC con diferentes rangos de especificidades de unión a péptidos. En segundo lugar, el MHC es muy **polimórfico**; es decir, hay múltiples variantes de cada gen dentro de la población en conjunto. De hecho, los genes del MHC son los más polimórficos conocidos. En esta sección se describe la organización de los genes en el MHC y se comenta de qué manera surge la variación en las moléculas del MHC. También se describe la forma en que los efectos de la poligenia y del polimorfismo sobre el rango de péptidos que pueden unirse contribuye a la capacidad del sistema inmunitario para responder a la multitud de agentes patógenos diferentes y que evolucionan con rapidez.

5-11 Muchas proteínas involucradas en el procesamiento y en la presentación de antígenos son codificadas por genes dentro del complejo principal de histocompatibilidad

El complejo principal de histocompatibilidad se localiza en el cromosoma 6 en los seres humanos y en el cromosoma 17 en los ratones, y está formado por al menos 4×10^6 pares de bases. En los seres humanos contiene más de 200 genes. A medida que la investigación continúa definiendo los genes ubicados dentro del MHC y alrededor del mismo, se dificulta el establecimiento de fronteras precisas para este locus, que ahora se cree que podría abarcar hasta 7×10^6 pares de bases. Los genes que codifican las cadenas α de las moléculas del MHC de clase I y las cadenas α y β de las moléculas del MHC de clase II están enlazados dentro del complejo; los genes que codifican la microglobulina β_2 y la cadena invariable están en diferentes cromosomas (cromosomas 5 y 15, respectivamente, en los seres humanos, y cromosomas 2 y 18 en los ratones). En la figura 5-12 se muestra la organización general de los genes que codifican los MHC de clases I y II en los seres humanos y en los ratones. En el hombre estos genes se llaman genes del **antígeno leucocitario humano** o **HLA**, porque se descubrieron por vez primera mediante diferencias antigénicas entre leucocitos de diferentes individuos; en los ratones se conocen como genes **H-2**. Los genes que codifican el MHC de clase II murino en realidad se identificaron por vez primera como genes que controlaban la respuesta inmunitaria a un antígeno dado y originalmente se llamaron **genes Ir** (de **respuesta inmunitaria**). Debido a esto, los genes *A* y *E* del MHC de clase II murino a menudo se denominan *I-A* e *I-E*; sin embargo, esta terminología no debe confundirse con la de los genes del MHC de clase I.

Hay tres genes de la cadena α de clase I, llamados *HLA-A*, *-B* y *-C*. También hay tres pares de genes de las cadenas α y β del MHC de clase II, llamados *HLA-DR,-DP* y *-DQ*. Sin embargo, en muchas personas la agrupación HLA-DR contiene un gen de la cadena β adicional cuyo producto puede aparearse con la cadena DRα. Esto significa que los tres grupos de genes pueden producir cuatro tipos de moléculas del MHC de clase II. Todas las moléculas de los MHC de clase I y de clase II pueden presentar péptidos a las células T, pero cada proteína se une a un rango diferente de péptidos (véanse las secciones 3-14 y 3-15). Por lo tanto, la presencia de varios genes diferentes para cada clase de MHC significa que cualquier individuo está equipado para presentar un rango mucho más amplio de péptidos que si sólo una molécula del MHC de cada clase se expresara en la superficie celular.

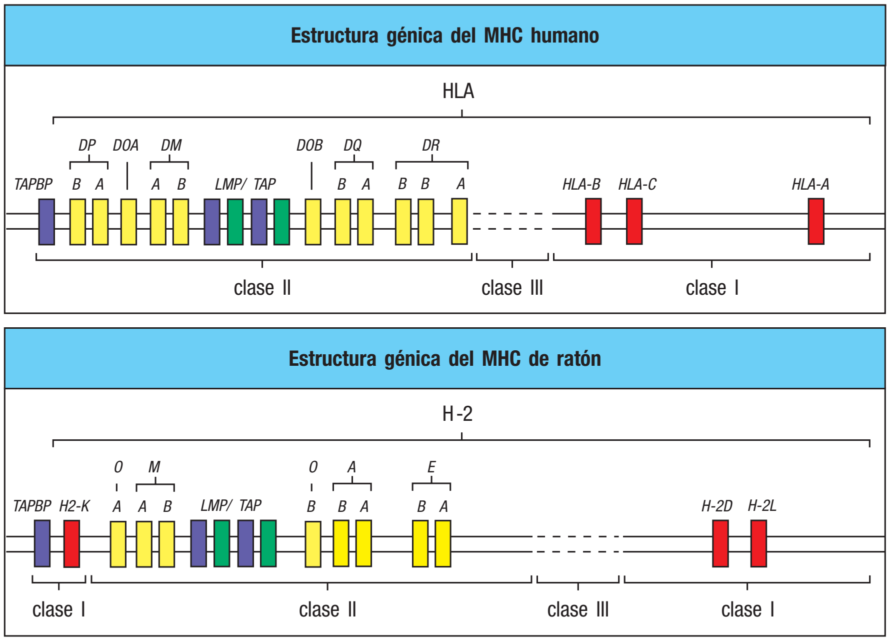


Fig. 5-12. Organización genética del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en los seres humanos y en los ratones. La organización de los principales genes del MHC se muestra para los seres humanos (en los cuales el MHC se llama HLA y está en el cromosoma 6) y los ratones (en quienes el MHC se denomina H-2 y se localiza en el cromosoma 17). La organización de los genes del MHC es similar en ambas especies. Hay agrupaciones separadas de genes del MHC de clase I (rojo) y de genes del MHC de clase II (amarillo), aunque en el ratón un gen del MHC de clase I *(H-2K)* parece haberse translocado en comparación con el MHC humano, de manera que la región de la clase I en los ratones está dividida en dos. En ambas especies hay tres genes de clase I principales, denominados *HLA-A, HLA-B,* y *HLA-C* en los seres humanos y *H2-K, H2-D y H2-L* en los ratones. Cada uno de estos codifica la cadena α de la proteína del MHC de clase I respectiva (HLA-A, HLA-B, etc). La otra subunidad de una molécula del MHC de clase I, la microglobulina β_2, es codificada por un gen localizado en un cromosoma diferente (el cromosoma 15 en los seres humanos y el cromosoma 2 en los ratones). La región de clase II incluye los genes que codifican las cadenas α y β (designados *A* y *B*, respectivamente, en los nombres de los genes) de las moléculas del MHC de clase II HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ (H-2A y H-E en el ratón). Además, los genes del transportador de péptidos TAP1:TAP2, los genes *LMP* que codifican subunidades de proteasoma, los genes que codifican las cadenas de DMα, y DMβ *(DMA* y *DMB)*, los genes de las cadenas α y β de la molécula DO (*DOA* y *DOB*, respectivamente) y el gen de la tapasina (*TAPBP*) también están en la región del MHC de clase II. Los llamados genes de clase III codifican otras proteínas diversas con funciones en la inmunidad (fig. 5-13).

En la figura 5-13 se muestra un mapa más detallado del locus del MHC humano. Una inspección de este mapa muestra que muchos genes dentro de este locus participan en el procesamiento o en la presentación de antígenos, o que tienen otras funciones relacionadas con la respuesta inmunitaria innata o adaptativa. Los dos genes *TAP* yacen en la región del MHC de clase II, en estrecha relación con los genes *LMP*, mientras que el gen que codifica tapasina (*TAPBP*), que se une tanto a TAP como a moléculas vacías del MHC de clase I, yace en el borde del MHC más cercano al centrómero (fig. 5-13). El enlace genético de los genes del MHC de clase I (cuyos productos llevan péptidos del citosol a la superficie celular) con los genes *TAP*, de la tapasina y del proteasoma (*LMP*) (cuyos productos transportan péptidos del citosol al retículo endoplásmico) sugiere que todo el MHC se ha seleccionado durante la evolución para el procesamiento y la presentación de antígenos.

Cuando las células se tratan con los interferones IFN-α, -β o -γ, hay un notorio incremento de la transcripción de los genes de la cadena α y de la microglobu-

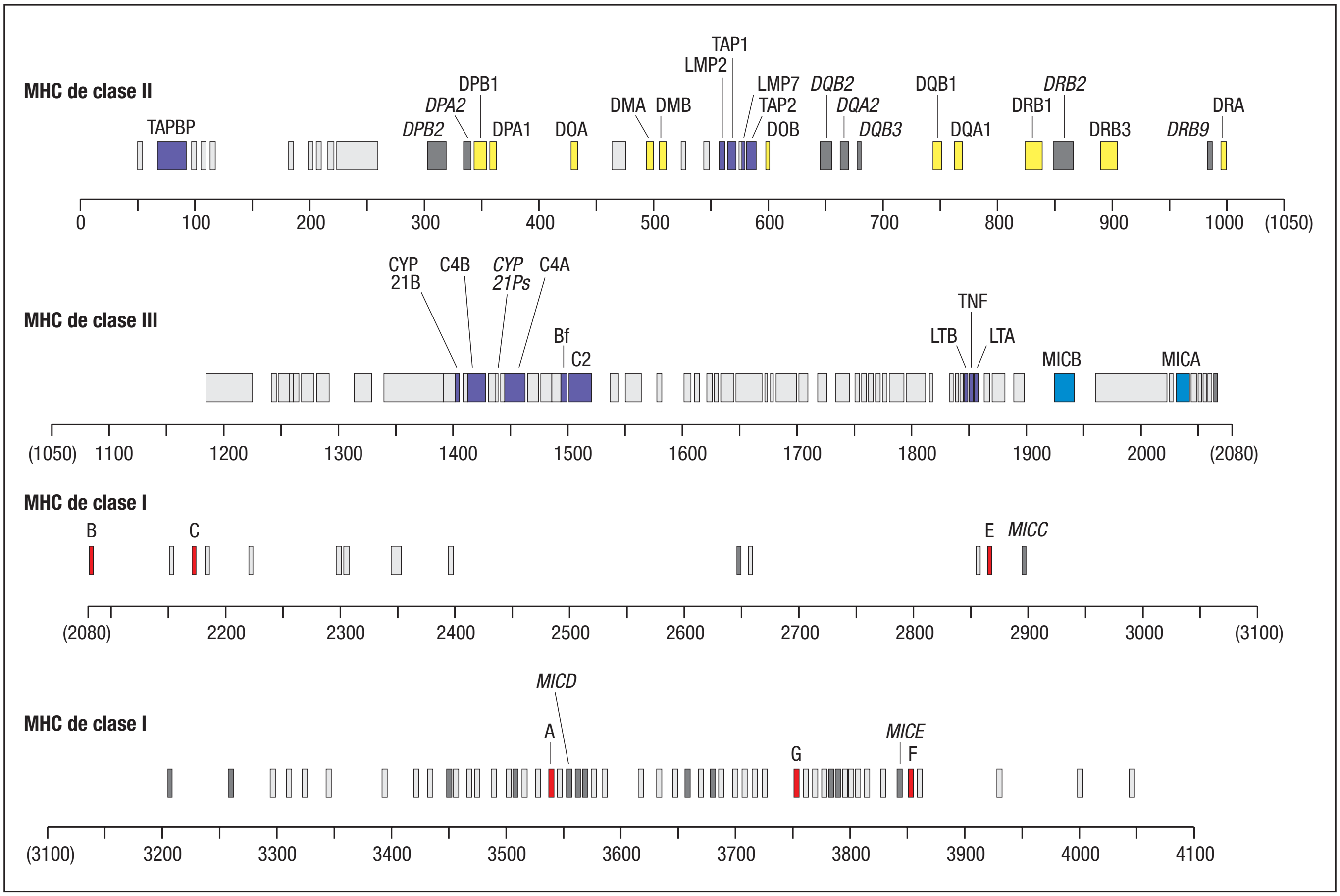

MHC de clase II
TAPBP
DPB2
DPA2
DPB1
DPA1
DOA
DMA
DMB
LMP2
TAP1
LMP7
TAP2
DOB
DQB2
DQA2
DQB3
DQB1
DQA1
DRB1
DRB2
DRB3
DRB9
DRA
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
(1050)
MHC de clase III
CYP 21B
C4B
CYP 21Ps
C4A
Bf
C2
LTB
TNF
LTA
MICB
MICA
(1050)
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
(2080)
MHC de clase I
B
C
E
MICC
(2080)
2200
2300
2400
2500
2600
2700
2800
2900
3000
(3100)
MHC de clase I
MICD
A
G
MICE
F
(3100)
3200
3300
3400
3500
3600
3700
3800
3900
4000
4100

Fig. 5-13. Mapa detallado del MHC humano. Organización de las regiones de las clases I, II y III del MHC humano; las distancias genéticas aproximadas se dan en miles de pares de base (kbp). Casi todos los genes localizados en las regiones de las clases I y II se mencionan en el texto. Los genes adicionales indicados en la región de clase I (p. ej., E, F y G) son genes parecidos a clase I y codifican moléculas de clase IB; los genes de clase II adicionales son seudogenes. En la región de clase III se muestran los genes que codifican las proteínas del complemento C4 (dos genes, mostrados como C4A y C4B), C2 y factor B (que se muestra como Bf) y genes que codifican las citocinas factor de necrosis tumoral-α (TNF) y linfotoxina (LTA, LTB). Estrechamente enlazado a los genes C4 está el gen de la 21-hidroxilasa (que se muestra como CYP 21B), una enzima involucrada en la biosíntesis de esteroides. En esta figura, los genes que se muestran en gris oscuro y cuyos nombres están en letras cursivas son seudogenes. Los genes están agrupados por colores; aquellos del MHC de clase I se muestran en rojo, excepto los genes MIC (que se muestran en azul); éstos son distintos de los otros genes parecidos a clase I y están bajo un control transcripcional diferente. Los genes del MHC de clase II se muestran en amarillo. Los genes ubicados en la región MHC que tienen funciones inmunitarias pero no se relacionan con los del MHC de clase I ni con los del de clase II se muestran en púrpura.

lina β_2 del MHC de clase I, y de los genes del proteasoma, de la tapasina y *TAP*. Los interferones se producen en etapas tempranas de infecciones víricas como parte de la respuesta inmunitaria innata, como se describe en el capítulo 2, de modo que este efecto aumenta la capacidad de las células para procesar las proteínas víricas y presentar los péptidos derivados de virus resultantes en la superficie celular. Esto ayuda a activar las células T apropiadas e iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa en respuesta al virus. La regulación coordinada de los genes que codifican estos componentes puede facilitarse por el enlace de muchos de ellos en el MHC.

Los genes *HLA-DM,* que codifican para la molécula DM, cuya función es catalizar la unión de péptidos a moléculas del MHC de clase II (véase la sección 5-9), tienen una clara relación con los genes del MHC de clase II. Los genes *DOA* y *DOB*, que codifican las subunidades DOα y DOβ de la molécula DO, un regulador negativo de DM, también tienen una relación bien establecida con los genes del MHC de clase II. Los genes clásicos de este último complejo, junto con el gen de la cadena invariable y los genes que codifican DMα, DMβ y DOα, pero no DOβ, están regulados de manera coordinada. Esta regulación distintiva de los genes del MHC de clase II por el IFN-γ, que es sintetizado por células T del tipo T_H1 activadas, y por las células CD8 y por los NK activados, le permite a las células T que muestran respuesta a infecciones bacterianas para incrementar la expresión de las moléculas relacionadas con el procesamiento y la presentación de antígenos intravesiculares. La expresión de todas estas moléculas es inducida por el IFN-γ (no por los IFN-α o -β), mediante la producción de un activador transcripcional conocido como **transactivador del MHC de clase II (CIITA)**. La falta de CIITA causa inmunodeficiencia grave debido a la producción nula de moléculas del MHC de clase II. Por último, el locus del MHC contiene muchos genes llamados “no clásicos” del MHC, cuya estructura se asemeja a la de los genes del MHC de clase I. Éstos, a menudo llamados genes del MHC de clase Ib, se retoman en la sección 5-18, luego de completar la exposición sobre los genes clásicos del MHC.

Deficiencia del MHC de clase II

5-12 Los productos proteínicos de los genes del MHC de clase I y del MHC de clase II son muy polimórficos

Debido a la poligenia del MHC, cada persona expresa al menos tres moléculas del MHC de clase I presentadoras de antígeno diferentes y tres (o a veces cuatro) moléculas del MHC de clase II sobre sus células (sección 5-11). De hecho, el número de diferentes moléculas del MHC expresado sobre las células de la mayoría de las personas es mayor debido al polimorfismo extremo del MHC (fig. 5-14) y a la expresión codominante de productos de genes del MHC.

Fig. 5-14. Los genes del MHC humano son muy polimórficos. Con la notable excepción del locus DRα, que es monomórfico desde el punto de vista funcional, cada locus tiene muchos alelos. En esta figura las alturas de las barras muestran el número de diferentes alelos de HLA asignados por el Comité de nomenclatura del sistema HLA de la OMS (*WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System*) en enero de 2006.

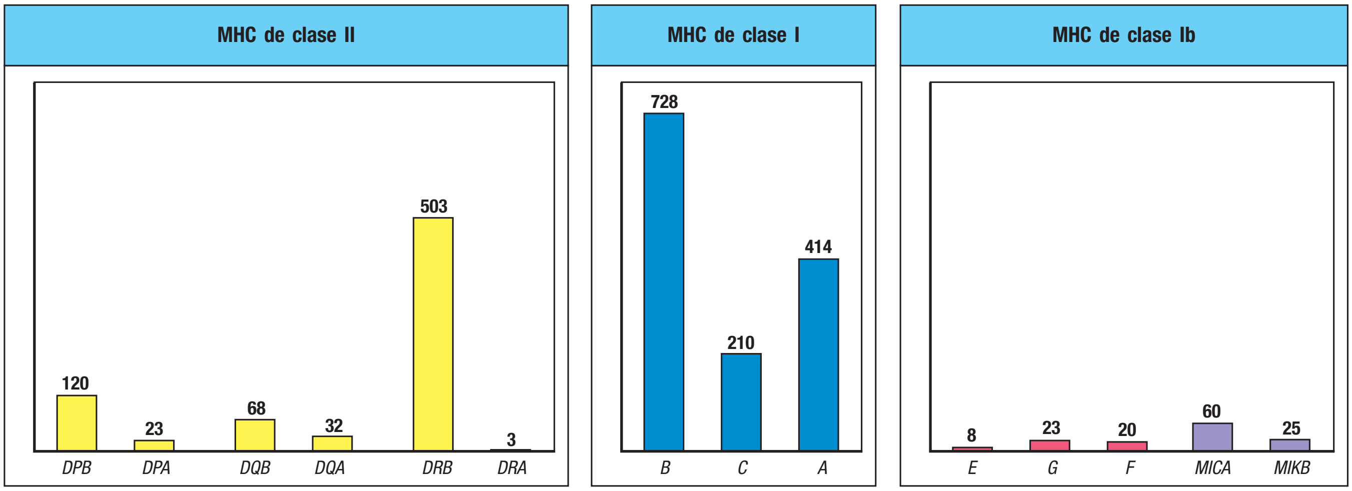
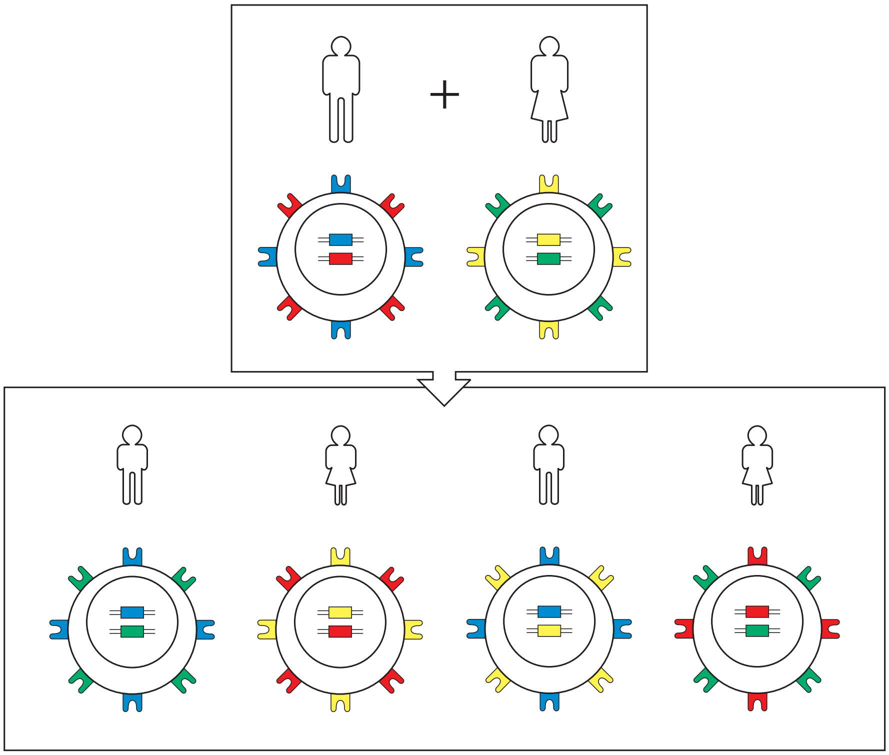
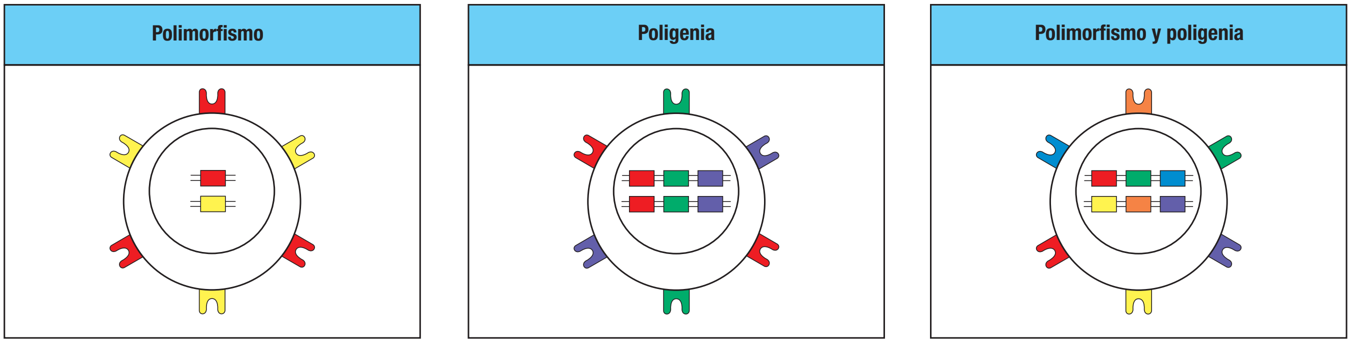


Fig. 5-15. La expresión de los alelos del MHC es codominante. El MHC es tan polimórfico que en la mayoría de los individuos tiende a ser heterocigótica en cada locus. Los alelos se expresan a partir de ambos haplotipos del MHC en cualquier individuo y los productos de todos los alelos se encuentran sobre todas las células que los expresan. En cualquier apareamiento, pueden encontrarse cuatro posibles combinaciones de haplotipos en la descendencia; de este modo, los hermanos también tienen probabilidad de diferir en los alelos del MHC que expresan; hay una probabilidad de uno en cuatro de que un individuo comparta ambos haplotipos con un hermano. Una consecuencia de esto es la dificultad para encontrar donadores idóneos para los trasplantes de tejidos.



El término polimorfismo viene de las palabras griegas *poli*, que quiere decir mucho, y *morfo*, que significa forma o estructura. Como se usa aquí, expresa variación en un locus génico entre especies y por lo tanto en su producto proteínico; los genes variantes que pueden ocupar el locus se llaman alelos. Hay más de 400 alelos de algunos genes humanos de los MHC de clases I y II, mucho más que el número de alelos de otros genes encontrados dentro del locus MHC (fig. 5-14). Cada alelo del MHC de clase I y del MHC de clase II es relativamente frecuente en la población, de modo que sólo hay una pequeña probabilidad de que los loci del MHC correspondientes en ambos cromosomas homólogos de un individuo tengan el mismo alelo; la mayoría de los individuos serán **heterocigóticos** en los loci del MHC. La combinación particular de alelos del MHC que se encuentra en un cromosoma sólo se conoce como **haplotipo del MHC**. La expresión de los alelos del MHC es codominante; los productos proteínicos de los dos alelos en un locus se expresan en la célula y ambos productos génicos tienen la capacidad de presentar antígenos a las células T (fig. 5-15). De esta manera, el polimorfismo extenso en cada locus tiene el potencial de duplicar el número de moléculas del MHC diferentes expresadas en un individuo y de incrementar la diversidad ya disponible por medio de poligenia (fig. 5-16).

Fig. 5-16. El polimorfismo y la poligenia contribuyen con la diversidad de las moléculas del MHC expresadas por un individuo. El gran polimorfismo de los loci del MHC clásicos asegura una diversidad en la expresión génica del MHC en la población en conjunto. No obstante, sin importar qué tan polimórfico sea un gen, ningún individuo puede expresar más de dos alelos en un solo locus génico. La poligenia, la presencia de varios genes diferentes, relacionados y con funciones similares, garantiza que cada individuo produzca varias moléculas del MHC diferentes. El polimorfismo y la poligenia se combinan para producir la diversidad de las moléculas del MHC que se observan dentro de un individuo y en la población total.


Polimorfismo

Poligenia

Polimorfismo y poligenia

Por consiguiente, con tres genes del MHC de clase I y cuatro posibles grupos de genes del MHC de clase II en cada cromosoma 6, una persona de forma habitual expresa seis moléculas del MHC de clase I diferentes y ocho moléculas del MHC de clase II distintas sobre sus células. Para los genes del MHC de clase II, el número de moléculas del MHC diferentes puede incrementarse aún más mediante la combinación de cadenas α y β codificadas por diferentes cromosomas (de manera que dos cadenas α y dos cadenas β pueden generar cuatro proteínas diferentes, por ejemplo). En los ratones se ha demostrado que no todas las combinaciones de cadenas α y β pueden formar dímeros estables y por lo tanto, en la práctica, el número exacto de diferentes moléculas del MHC de clase II expresado depende de cuáles alelos están presentes en cada cromosoma.

Todas las proteínas de los MHC de clase I y de clase II son polimórficas en mayor o menor grado, con la excepción de la cadena DRα y su homólogo en ratones, Eα. Las secuencias de estas cadenas no varían entre diferentes individuos y se dice que son **monomórficas**. Esto podría indicar una limitación funcional que evita la variación de las proteínas DRα y Eα, pero no se ha encontrado una función especial con estas características. Muchos ratones, tanto domésticos como salvajes, tienen una mutación en el gen Eα que evita la síntesis de la proteína Eα. Por lo tanto carecen de moléculas H-2E de superficie celular, lo cual indica que si las moléculas H2-E tienen una función especial, es poco probable que sea esencial.

Las evidencias sugieren que el MHC surgió después de la divergencia evolutiva de los agnatos (vertebrados sin mandíbula) por medio de múltiples duplicaciones de un gen ancestral desconocido para producir genes de clase I y de clase II, que han experimentado una mayor divergencia genética. Los polimorfismos del MHC en genes del MHC individuales parecen también haber sido enérgicamente seleccionados por presiones evolutivas. Varios mecanismos genéticos contribuyen con la generación de nuevos alelos. Algunos de los cuales surgen por mutaciones puntuales y otros por **conversión génica**, un proceso en el cual una secuencia de un gen es reemplazada, en parte, por secuencias de un gen diferente (fig. 5-17).

Los efectos de la presión selectiva a favor del polimorfismo pueden observarse con claridad en el patrón de mutaciones puntuales en los genes del MHC. Éstas pueden clasificarse como sustituciones, que cambian un aminoácido, o como permutas silenciosas, que simplemente cambian el codón pero dejan igual el aminoácido. Las sustituciones ocurren dentro del MHC con mayor frecuencia que las permutas silenciosas de lo que se esperaría, lo que proporciona evidencia de que el polimorfismo se ha seleccionado de modo activo en la evolución del MHC. En las secciones que siguen se describe la manera en que los polimorfismos del MHC benefician a la respuesta inmunitaria y el modo en que la selección impulsada por agentes patógenos puede explicar el gran número de alelos del MHC.

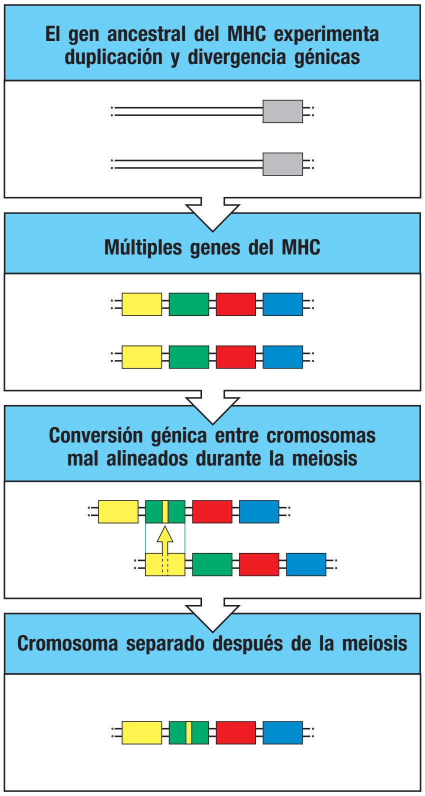

El gen ancestral del MHC experimenta duplicación y divergencia génicas
Múltiples genes del MHC
Conversión génica entre cromosomas mal alineados durante la meiosis
Cromosoma separado después de la meiosis

Fig. 5-17. La conversión génica puede crear nuevos alelos al copiar secuencias de un gen del MHC a otro. Múltiples genes del MHC, de estructura en general similar, derivaron durante la evolución por medio de la duplicación de un gen ancestral desconocido del MHC (gris) seguida por divergencia genética. El intercambio adicional entre estos genes pudo ocurrir mediante un proceso conocido como conversión génica, en el cual las secuencias pueden transferirse desde parte de un gen hasta un gen similar. Para que esto suceda, los dos genes deben quedar yuxtapuestos durante la meiosis. Esto puede ocurrir como consecuencia de la alineación incorrecta de los dos cromosomas homólogos apareados cuando hay numerosas copias de genes similares dispuestas en tándem (como abotonar en el ojal equivocado). Durante el proceso de entrecruzamiento y recombinación de DNA, una secuencia de un cromosoma a veces se copia en el otro y reemplaza la secuencia original. De esta manera, varios cambios de nucleótidos pueden insertarse todos a la vez en un gen y pueden causar diversos cambios de aminoácido simultáneos entre la nueva secuencia del gen y el gen original. Debido a la similitud y a la estrecha conexión que hay entre los genes del MHC, la conversión génica ha ocurrido muchas veces en la evolución de los alelos del MHC.

5-13 El polimorfismo del MHC afecta el reconocimiento de antígenos por las células T al influir sobre la unión a péptidos y sobre los contactos entre el receptor de célula T y la molécula del MHC

Los productos de alelos individuales del MHC pueden diferir uno de otro hasta por 20 aminoácidos, lo que hace que cada proteína variante sea muy distinta. La mayoría de las diferencias se localizan en superficies expuestas del dominio extracelular más lejano desde la membrana, y en el surco de unión al péptido en particular (fig. 5-18). Se ha observado que los péptidos se unen a moléculas del MHC de clase I y del MHC de clase II mediante la interacción de residuos ancla específicos con sitios de unión a péptido en el surco de unión a dichas moléculas (véanse las secciones 3-14 y 3-15). Muchos de los polimorfismos en moléculas del MHC alteran los aminoácidos que revisten estos sitios y en consecuencia modifican sus especificidades de unión. Esto a su vez cambia los residuos ancla de péptidos que pueden unirse a cada alelo del MHC. El conjunto de residuos ancla que permite la unión a un alelo dado de una molécula del MHC de clase I o de clase II se llama **motivo de secuencia**, y puede usarse para predecir péptidos dentro de una proteína que podrían unirse a dicho alelo (fig. 5-19). Tales predicciones pueden ser muy importantes en el diseño de vacunas peptídicas.

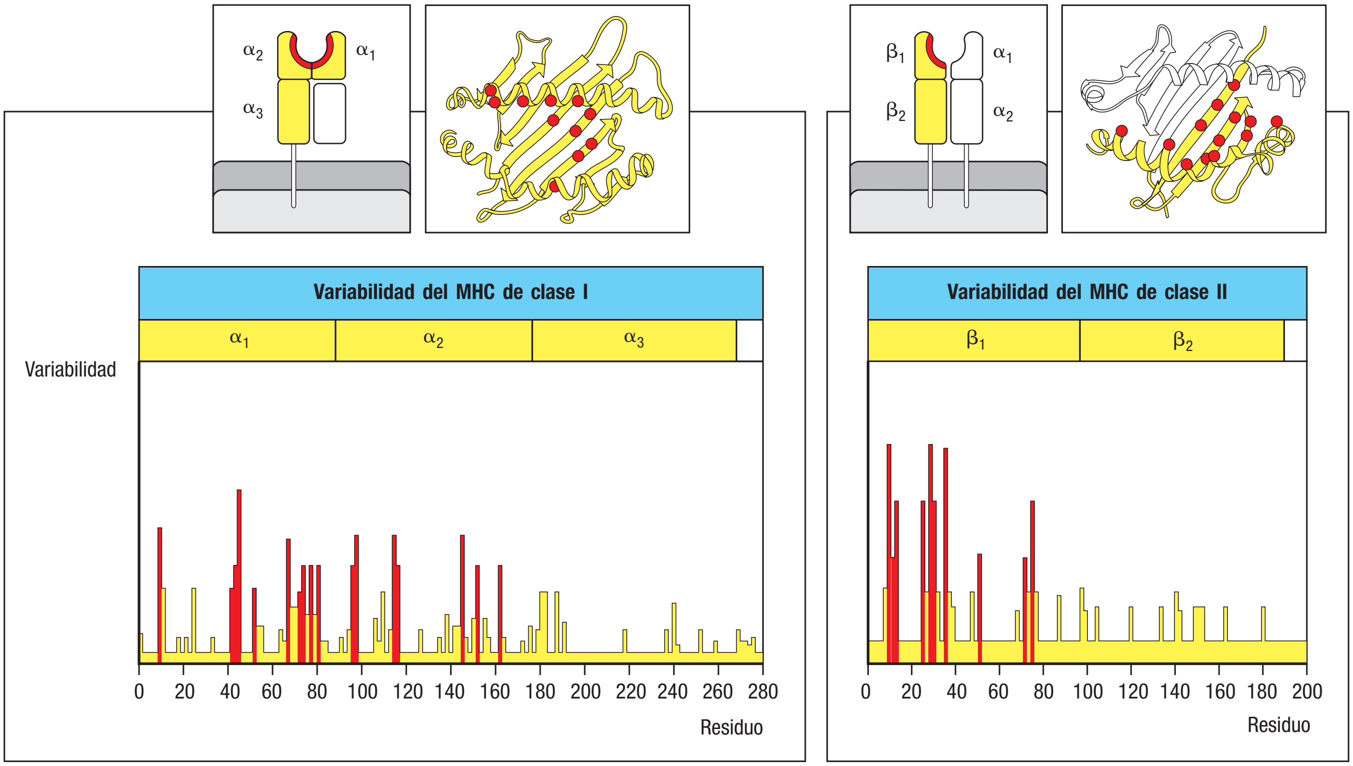
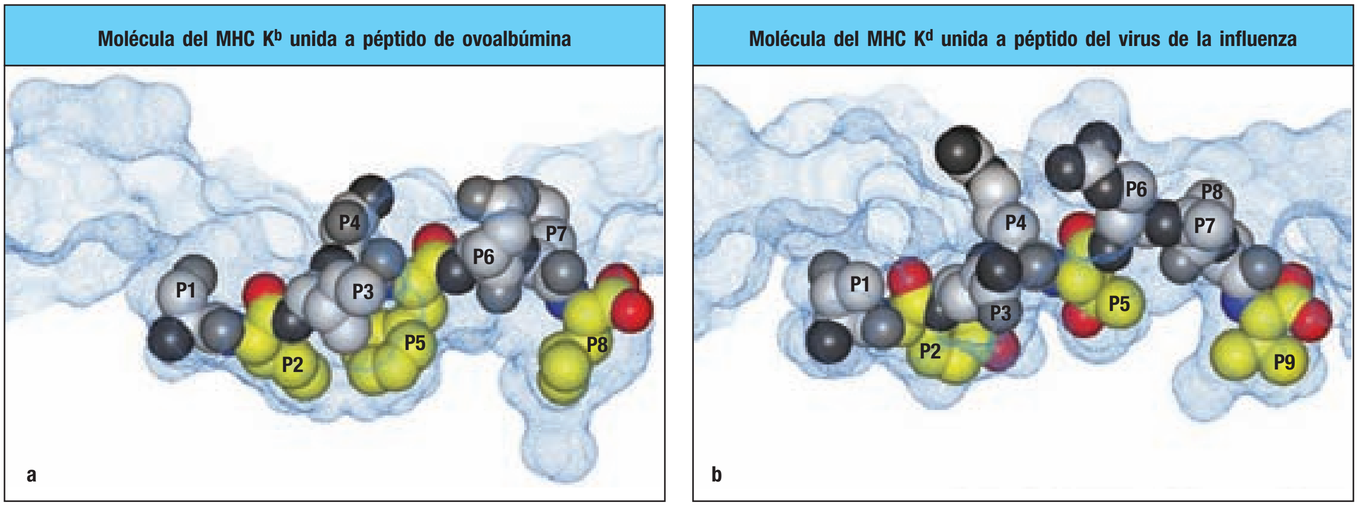


Fig. 5-18. La variación alélica ocurre en sitios específicos dentro de las moléculas del MHC. Las gráficas de variabilidad de las secuencias de aminoácidos de las moléculas del MHC muestran que la variación que surge por polimorfismo genético se restringe a los dominios amino terminales (los dominios α_1 y α_2 de las moléculas del MHC de clase I y los dominios α_1 y β_1 de las moléculas del MHC de clase II). Estos son los dominios que forman la hendidura de unión al péptido. Además, la variabilidad alélica está agrupada en sitios específicos dentro de los dominios amino terminales; yace en posiciones que revisten hendidura de unión al péptido, sea en el piso del surco o dirigidas hacia adentro de las paredes. Para la molécula del MHC de clase II, se muestra la variabilidad de los alelos del HLA-DR. Para el HLA-DR y sus homólogos en otras especies, la cadena α es en esencia invariable y sólo la cadena β muestra polimorfismo importante.

En casos raros, el procesamiento de una proteína no genera péptido alguno con un motivo de secuencia idóneo para la unión a cualquiera de las moléculas del MHC expresadas por un individuo. Cuando sucede esto, el individuo es incapaz de responder al antígeno. Tales deficiencias en la capacidad de respuesta a antígenos simples se reportaron por vez primera en animales endogámicos, en los cuales se llamaron defectos de **gen de respuesta inmunitaria (Ir)**. Estos defectos se mapearon en genes ubicados dentro del MHC mucho antes de que se entendiera la estructura o la función de las moléculas del MHC, y fueron el primer indicio de la función presentadora de antígenos de las moléculas del MHC. Ahora se entiende que los defectos de gen Ir son frecuentes en cepas endogámicas de ratones porque son homocigóticas en todos sus loci del MHC, lo que limita el rango de péptidos que pueden presentar a las células T. En circunstancias ordinarias, el polimorfismo del MHC asegura un número suficiente de diferentes moléculas del MHC en un solo individuo para hacer poco probable este tipo de ausencia de capacidad de respuesta, incluso a antígenos relativamente simples, como toxinas pequeñas. Esto tiene obvia importancia para las defensas del hospedador.

Al principio, la única evidencia que vinculó los defectos de gen Ir con el MHC fue genética (los ratones de un genotipo de MHC podían producir anticuerpos en respuesta a un antígeno particular, mientras que los ratones de un genotipo de MHC diferente, pero por lo demás idénticos desde el punto de vista genético, no). El genotipo del MHC controló de alguna manera la capacidad del sistema inmunitario para detectar antígenos específicos o para responder a los mismos, pero entonces no era evidente que el reconocimiento directo de moléculas del MHC estaba involucrado.

Experimentos posteriores demostraron que la especificidad de antígeno de reconocimiento de célula T estaba controlada por moléculas del MHC. Se sabía que las respuestas inmunitarias afectadas por los genes Ir dependían de las células T, y esto condujo a una serie de experimentos en ratones para averiguar de qué modo el polimorfismo del MHC podría controlar las respuestas de las células T. El primero de estos experimentos demostró que las células T sólo podían ser activadas por macrófagos o por células B que compartían alelos del MHC con el ratón en el cual se originaron las células T. Esta fue la primera evidencia de que el reco-


Molécula del MHC K^b unida a péptido de ovoalbúmina

Molécula del MHC K^d unida a péptido del virus de la influenza

	P1	P2	P3	P4	—	P5	P6	P7	P8
Ovoalbúmina (257-264)	S	I	I	N		F	E	K	L
HBV SA (208–215)	I	L	S	P		F	L	P	L
Influenza NS2 (114-121)	R	T	F	S		F	Q	L	I
LCMV NP (205–212)	Y	T	V	K		Y	P	N	L
VSV NP (52–59)	R	G	Y	V		Y	Q	G	L
Virus Sendai NP (324-332)	F	A	P	G	N	Y	P	A	L

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Influenza NP (147-155)	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V
tERK2 cinasa (136–144)	Q	Y	I	H	S	A	N	V	L
P198 (14–22)	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L
***P. yoelii* CS (280–288)**	S	Y	V	P	S	A	E	Q	I
***P. berghei* CS (25)**	G	Y	I	P	S	A	E	K	I
Cinasa de JAK1 (367-375)	S	Y	F	P	E	I	T	H	I

Fig. 5-19. Diferentes alelos de una molécula del MHC de clase I se unen a péptidos distintos. Los paneles **a** y **b** muestran cortes de un péptido de ovoalbúmina unido a la molécula del MHC de clase I H2-K^b de ratón y de un péptido de nucleoproteína (NP) del virus de la influenza unido a la molécula del MHC de clase I H2-K^d, respectivamente. La superficie accesible con solvente de las moléculas del MHC se muestra como una superficie punteada de color azul. Las moléculas del MHC de clase I típicamente tienen seis sitios en el surco de unión al péptido, que por convención se les designan las letras A a la F. Los péptidos unidos, que se muestran como modelos espaciales, se acoplan al surco de unión al péptido; las cadenas laterales de los residuos ancla se extienden para llenar los sitios. H2-K^b está unido a SIINFEKL (código de una sola letra de aminoácidos), un péptido de ocho residuos (P1-8) de ovoalbúmina, y H2-K^d está unido a TYQRTRALV, un péptido de nueve residuos (P1-9) de la NP del virus de la influenza. En el caso de H2-K^b, el motivo de secuencia está determinado por el sitio C, que se une a la cadena lateral P5 del péptido (una tirosina [Y] o una fenilalanina [F]) y por el sitio F, que se une al residuo P8 (una cadena lateral hidrófoba no aromática de leucina [L], isoleucina [I], metionina [M] o valina [V]). En el caso de H2-K^d, el motivo de secuencia está determinado en primera instancia por los sitios B y F, que se unen a las cadenas laterales P2 y P9 del péptido, respectivamente. El sitio B acomoda una cadena lateral de tirosina. El sitio F se une a leucina, isoleucina o valina. Por debajo de las estructuras se muestran motivos de secuencia conocidos a partir de péptidos que se unen a cada molécula del MHC, respectivamente. Una colección extensa de motivos puede encontrarse en http://www.syfpeithi.de. Estructuras cortesía de V.E. Mitaksov y D. Fremont.

nocimiento de antígeno por parte de las células T depende de la presencia de moléculas del MHC específicas en la célula presentadora de antígeno, el fenómeno que ahora se conoce como restricción por MHC (cap. 3).

No obstante, el ejemplo más claro de esta característica del reconocimiento por células T provino de estudios de células T citotóxicas específicas de virus, por los cuales se otorgó el premio Nobel a Peter Doherty y Rolf Zinkernagel en 1996. Cuando se infectan ratones con un virus, generan células T citotóxicas que matan células infectadas por dicho virus, mientras que dejan indemnes a las células no infectadas o a las infectadas por virus no relacionados. De esta manera, las células T citotóxicas son específicas de virus. El resultado adicional y destacado de sus experimentos fue la demostración de que la capacidad de las células T citotóxicas para matar células infectadas por virus también fue afectada por el polimorfismo de moléculas del MHC. Las células T citotóxicas inducidas por una infección vírica en ratones del genotipo a del MHC (MHC^{a}) matarían cualquier célula MHC^{a} infectada por ese virus, pero no células del genotipo b, o c, del MHC y así sucesivamente, incluso si fueran infectadas por el mismo virus. En otras palabras, las células T citotóxicas matan células infectadas por virus sólo si expresan MHC propio. Dado que el genotipo del MHC "restringe" la especificidad antigénica de las células T, este efecto se llamó restricción por MHC. Junto con los primeros estudios sobre células B y macrófagos, esta investigación demostró que la restricción por MHC es una característica crucial del reconocimiento de antígenos por todas las clases funcionales de células T.

Ahora se sabe que la restricción por MHC se debe al hecho de que la especificidad de unión de un receptor de célula T individual no es sólo para su antígeno peptídico, sino para el complejo de péptido y molécula del MHC (cap. 3). La restricción por MHC se explica en parte por el hecho de que diferentes moléculas del MHC se unen a distintos péptidos. Además, algunos de los aminoácidos polimórficos de moléculas del MHC están localizados en las hélices α que flanquean el surco de unión al péptido, pero tienen cadenas laterales orientadas hacia la superficie expuesta del complejo péptido:MHC que puede tener contacto de modo directo con el receptor de célula T (véanse las figuras 5-18 y 3-22). Por consiguiente, no es sorprendente que las células T puedan distinguir con facilidad entre un péptido unido a MHC^{a} y el mismo péptido unido a MHC^{b}. Este reconocimiento restringido a veces puede originarse tanto por diferencias de la conformación del péptido unido impuestas por las diferentes moléculas del MHC, como por reconocimiento directo de aminoácidos polimórficos en la molécula del MHC misma. De esta manera, la especificidad de un receptor de célula T se define por el péptido que reconoce y por la molécula del MHC unida al mismo (fig. 5-20).

5-14 Las células T alorreactivas que reconocen moléculas del MHC no propias son muy abundantes

Un injerto renal por complicaciones de diabetes mellitus insulinodependiente autoinmunitaria

El descubrimiento de la restricción del MHC también ayudó a explicar el extraño fenómeno de reconocimiento de MHC no propio en el rechazo de órganos y de tejidos trasplantados entre miembros de la misma especie. Los órganos trasplan-

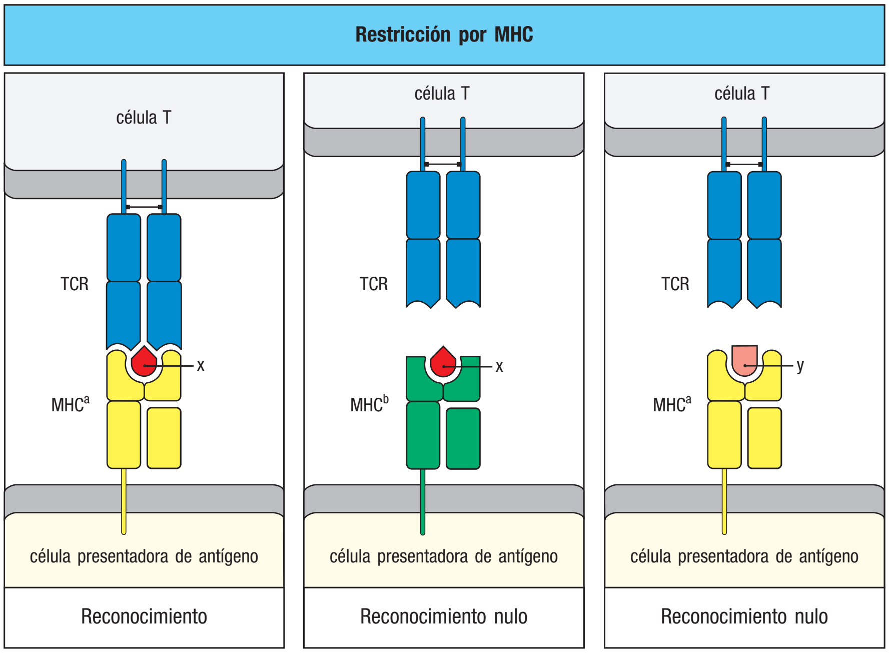


Fig. 5-20. El reconocimiento de antígenos por las células T está restringido por el MHC. El receptor de célula T (TCR) específico para antígeno reconoce un complejo formado por un péptido antigénico y una molécula del MHC propia. Una consecuencia de esto es que una célula T específica para el péptido "x" y un alelo del MHC particular, MHC^{a} (panel izquierdo), no reconocerá el complejo constituido por el péptido "x" y un alelo del MHC diferente, MHC^{b} (panel central), o el complejo compuesto por péptido "y" y MHC^{a} (panel derecho). El reconocimiento concomitante de un péptido extraño y una molécula del MHC se conoce como restricción por MHC porque se dice que la molécula del MHC restringe la capacidad de la célula T para reconocer a un antígeno. Esta restricción puede producirse por contacto directo entre la molécula del MHC y el receptor de célula T, o ser un efecto indirecto del polimorfismo del MHC sobre los péptidos que se unen o sobre su conformación de unión.

tados provenientes de donadores portadores de moléculas del MHC diferentes a las del receptor (incluso en un detalle tan pequeño como un solo aminoácido) se rechazan con rapidez, debido a la presencia en cualquier individuo de grandes cantidades de células T que reaccionan a moléculas del MHC no propias, o **alogénicas**. En los primeros estudios sobre las respuestas de las células T a moléculas del MHC alogénicas se usó la **reacción mixta de linfocitos**, en la cual células T de un individuo se mezclan con linfocitos de un segundo individuo. Si las células T de un sujeto reconocen a las moléculas del MHC del otro como "extrañas", las células T se dividirán y proliferarán. (Por lo general se evita que los linfocitos del segundo individuo se dividan por medio de radiación o a través de tratamiento con el fármaco citostático mitomicina C.) Esos estudios han mostrado que entre el uno y el 10% de las células T de un sujeto responderán a la estimulación por células de otro miembro no emparentado de la misma especie. Este tipo de respuesta de célula T se denomina **alorreacción** o **alorreactividad**, porque representa el reconocimiento de polimorfismo alélico en moléculas del MHC alogénicas.

Antes de que se entendiera la participación de las moléculas del MHC en la presentación de antígenos, era un misterio por qué tantas células T debían reconocer moléculas del MHC no propias, puesto que no hay razón para que el sistema inmunitario deba haber desarrollado por evolución una defensa contra trasplantes de tejido. Una vez que se comprendió que los receptores de célula T habían evolucionado para reconocer péptidos extraños en combinación con moléculas del MHC polimórficas, fue más fácil explicar la alorreactividad. Ahora se sabe de al menos dos procesos que pueden contribuir con la alta frecuencia de células T alorreactivas (fig. 5-21). En primer lugar, las células T que se desarrollan en el timo han pasado por un proceso de selección positiva estricto que favorece la supervivencia de células cuyos receptores de célula T interactúan débilmente con las moléculas del MHC propias que se expresan en el timo (como se describe con detalle en el capítulo 7). Se cree que la selección de receptores de célula T para su interacción con un tipo de molécula del MHC aumenta la probabilidad de que tengan reacción cruzada con otras variantes del MHC (extrañas). En segundo lugar, parece ser que los genes del receptor de célula T codifican una habilidad inherente para reconocer moléculas del MHC. Esto se demostró por medio de experimentos en los que se observó alorreactividad frecuente en células T impulsadas de modo artificial para madurar en animales que carecen de MHC de clases I y II, y en las cuales no puede ocurrir selección positiva en el timo.

Por lo tanto, la alorreactividad representa la reactividad cruzada de receptores de célula T para complejos péptido extraño:MHC extraño (fig. 5-21). Sin embargo, la interacción es influida por el péptido unido y por la molécula del

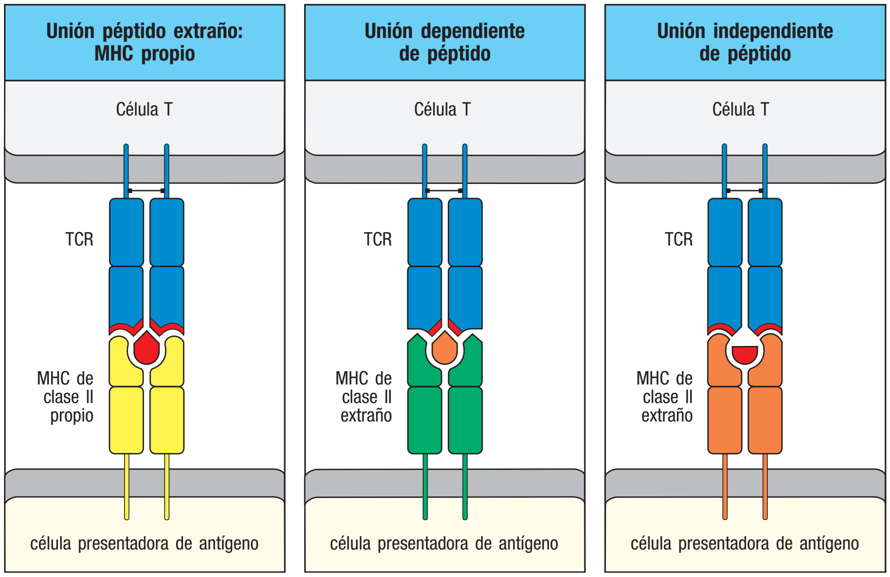

Unión péptido extraño: MHC propio
Unión dependiente de péptido
Unión independiente de péptido
Célula T
Célula T
Célula T
TCR
TCR
TCR
MHC de clase II propio
MHC de clase II extraño
MHC de clase II extraño
célula presentadora de antígeno
célula presentadora de antígeno
célula presentadora de antígeno

Fig. 5-21. Dos modos de reconocimiento cruzado pueden explicar la alorreactividad. Una célula T específica para una combinación de MHC propio: péptido (extraño o propio) (paneles izquierdos) puede mostrar reactividad cruzada con péptidos presentados por otras moléculas del MHC extrañas (alogénicas). Esto puede ocurrir de dos maneras. Con mayor frecuencia, los péptidos unidos a la molécula del MHC alogénica embonan bien en el receptor de célula T (TCR), lo que permite la unión incluso en ausencia de un buen acoplamiento con la molécula del MHC (panel central). De modo alternativo, pero con menor frecuencia, la molécula del MHC alogénica puede embonar mejor en el receptor de célula T, lo que permite una unión estrecha que es, en consecuencia, menos dependiente del péptido unido a la molécula del MHC (panel derecho).

MHC. En un extremo están las células T alorreactivas que interactúan fuertemente con un complejo de péptido:MHC específico, pero no con la misma molécula del MHC extraña unida a diferentes péptidos (véase la fig. 5-21, panel central). Las células T alorreactivas dependientes de péptido podrían ser activadas en respuesta a péptidos unidos a moléculas del MHC extrañas sobre los tejidos trasplantados que difieren de los péptidos unidos por el MHC propio del hospedador. En el otro extremo están las células T alorreactivas independientes de péptido que interactúan con moléculas del MHC extrañas sin un requerimiento estricto de péptido (véase la fig. 5-21, panel derecho). En la práctica, las respuestas alorreactivas contra un órgano trasplantado probablemente representen la actividad de muchas células T alorreactivas de cada tipo y es imposible determinar la fracción de la reacción representada por cada tipo.

5-15 Numerosas células T responden a superantígenos

Los superantígenos son una clase distinta de antígenos que estimulan una respuesta de célula T primaria de magnitud similar a una respuesta a moléculas del MHC alogénicas. Tales respuestas se observaron por vez primera en reacciones mixtas de linfocitos usando linfocitos de cepas de ratón idénticas en cuanto al MHC pero por lo demás distintas desde el punto de vista genético. Los antígenos que provocaron esta reacción originalmente se denominaron antígenos **estimuladores de linfocitos menores (Mls)**, y parecía razonable suponer que podrían ser similares desde el punto de vista funcional a las moléculas del MHC mismas. Ahora se sabe que esto es falso. Los antígenos Mls que se encuentran en estas cepas de ratón son codificados por retrovirus, como el virus del tumor mamario de ratón, que han quedado integrados de modo estable en diversos sitios de los cromosomas de ratón. Las proteínas Mls actúan como superantígenos porque tienen una manera distintiva de unirse a moléculas tanto del MHC como de receptor de célula T que les permite estimular grandes cantidades de células T. Los superantígenos son producidos por muchos agentes patógenos diferentes, entre los cuales se encuentran las bacterias, los micoplasmas y los virus, y las respuestas que desencadenan son útiles para el agente patógeno más que para el hospedador.

Los superantígenos difieren de otros antígenos proteínicos, porque son reconocidos por células T sin ser procesados para generar péptidos que son capturados por moléculas del MHC. De hecho, la fragmentación de un superantígeno destruye su actividad biológica, la cual depende de la unión como una proteína intacta a la superficie externa de una molécula del MHC de clase II que ya se ha unido a un péptido. Además de adherirse a moléculas del MHC de clase II, los superantígenos tienen la capacidad de unirse a la región V_{β} de muchos receptores de célula T (fig. 5-22). Los superantígenos bacterianos se unen principalmente al lazo CDR2 V_{β} y en menor grado al CDR1 V_{β} y a un lazo adicional llamado lazo hipervariable 4 o HV4. Éste es el sitio de unión predominante para superantígenos víricos, al menos para los antígenos Mls codificados por los virus del tumor mamario de ratón endógenos. Por lo tanto, la región V de la cadena α y el lazo

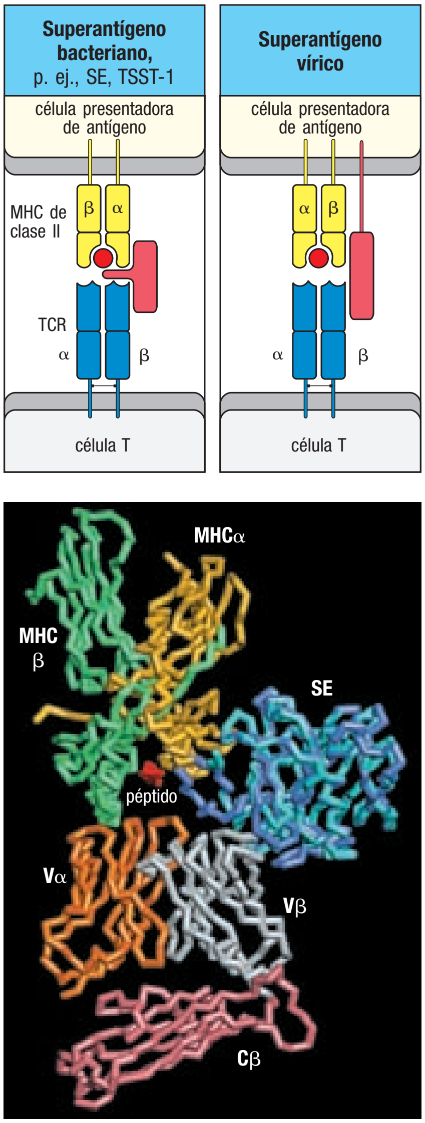

Superantígeno bacteriano, p. ej., SE, TSST-1
célula presentadora de antígeno
MHC de clase II
β
α
TCR
α
β
célula T
Superantígeno vírico
célula presentadora de antígeno
α
β
α
β
célula T
MHCα
MHC β
SE
péptido
Vα
Vβ
Cβ

Fig. 5-22. Los superantígenos se unen de manera directa a receptores de célula T y a moléculas del MHC. Los superantígenos pueden unirse de modo independiente a moléculas del MHC de clase II y a receptores de célula T, al adherirse al dominio V_{β} del receptor de célula T (TCR), lejos de las regiones determinantes de complementariedad, y a las superficies externas de la molécula del MHC de clase II, fuera del sitio de unión al péptido (paneles superiores). En el panel inferior se muestra una reconstrucción de la interacción entre un receptor de célula T, una molécula del MHC de clase II y un superantígeno de enterotoxina estafilocócica (SE), producida al superponer estructuras separadas de un complejo enterotoxina:MHC de clase II sobre un complejo enterotoxina:receptor de célula T. Las dos moléculas de enterotoxina (SEC3 y SEB) se muestran en los colores turquesa y azul, unidas a la cadena α de la molécula clase II (amarillo) y a la cadena β del receptor de célula T (coloreado de gris para el dominio de V_{β} y de rosado para el dominio C_{β}). Modelo molecular cortesía de H.M. Li, B.A. Fields, y R.A. Mariuzza.

CDR3 de la cadena β del receptor de célula T tienen poco efecto sobre el reconocimiento de superantígenos, que es determinado en gran medida por los segmentos génicos V de línea germinal que codifican la cadena V_β expresada. Cada superantígeno es específico para uno o algunos de los diferentes productos génicos V_β, de los cuales hay de 20 a 50 en los ratones y en los humanos; de esta manera, un superantígeno puede estimular del dos al 20% de las células T.

Este modo de estimulación no ceba una respuesta inmunitaria adaptativa específica para el agente patógeno. En cambio, causa una producción masiva de citocinas por parte de las células T CD4, la población reactiva predominante de células T. Estas citocinas tienen dos efectos sobre el hospedador: toxicidad sistémica y supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa. Estos dos efectos contribuyen con la patogenia microbiana. Entre los superantígenos bacterianos están las **enterotoxinas estafilocócicas (SE)**, que causan intoxicación alimentaria, y la **toxina del síndrome de choque tóxico-1 (TSST-1)**, el principio etiológico en el síndrome de choque tóxico.

La función de los superantígenos víricos en las enfermedades humanas es menos clara. Los mejor caracterizados aún son los superantígenos del virus de tumor mamario de ratón, que son comunes como antígenos endógenos en ratones.

5-16 El polimorfismo del MHC extiende el rango de antígenos a los cuales puede responder el sistema inmunitario

Casi todos los genes polimórficos codifican proteínas que varían por sólo un aminoácido o por unos cuantos, mientras que las diferentes variantes alélicas de las proteínas del MHC difieren por hasta 20 aminoácidos. El extenso polimorfismo de las proteínas del MHC casi sin duda ha evolucionado para superar las estrategias evasivas de agentes patógenos, los cuales pueden evitar una respuesta inmunitaria al evadir la detección o al suprimir la respuesta consiguiente. El hecho de que los antígenos del agente patógeno deban ser presentados por una molécula del MHC proporciona dos vías posibles para evadir la detección. Una es por medio de mutaciones que eliminan de las proteínas del agente patógeno todos los péptidos capaces de unirse a moléculas del MHC. El virus de Epstein-Barr proporciona un ejemplo. En regiones del sudeste de China y en Papúa Nueva Guinea hay poblaciones aisladas pequeñas en las cuales cerca del 60% de los habitantes porta el alelo HLA-A11. Muchas cepas aisladas de virus de Epstein-Barr obtenidas a partir de estas poblaciones tienen mutaciones en un epítopo peptídico dominante que en general presenta el alelo HLA-A11; los péptidos mutantes ya no se unen al HLA-A11 y no pueden ser reconocidos por células T restringidas a HLA-A11. Esta estrategia es claramente mucho más difícil de seguir si hay muchas moléculas del MHC diferentes. La presencia de diferentes loci que codifican proteínas relacionadas desde el punto de vista funcional pudo ser una adaptación evolutiva de los hospedadores a esta estrategia de los agentes patógenos.

Síndrome de choque tóxico

En poblaciones exogámicas grandes, el polimorfismo en cada locus puede duplicar en potencia el número de diferentes moléculas del MHC expresadas por un individuo y casi todos los sujetos serán heterocigotos. El polimorfismo tiene la ventaja adicional de que los individuos en una población diferirán en cuanto a las combinaciones de moléculas del MHC que expresan y, en consecuencia, presentarán diferentes grupos de péptidos provenientes de cada agente patógeno. Esto hace poco probable que todos los individuos de una población sean susceptibles por igual a un agente patógeno dado y por lo tanto su diseminación será limitada. El hecho de que la exposición a agentes patógenos en una escala de tiempo evolutiva pueda seleccionar la expresión de alelos del MHC particulares lo indica la fuerte asociación del alelo HLA-B53 con la recuperación de una forma en potencia mortal de paludismo. Este alelo es muy frecuente en personas del oeste de África, donde el paludismo es endémico, y raro en otros lugares, donde el paludismo letal es poco frecuente.

Argumentos similares se aplican a una segunda estrategia para evadir el reconocimiento. Los agentes patógenos que pueden bloquear la presentación de sus péptidos por moléculas del MHC pueden evitar la respuesta inmunitaria adaptativa. Los adenovirus codifican una proteína que se une a moléculas del MHC de clase I en el retículo endoplásmico y evita su transporte a la superficie de la célula, lo que impide el reconocimiento de los péptidos víricos por parte de las células T citotóxicas CD8. Esta proteína de unión al MHC debe interactuar con una región polimórfica de la molécula del MHC de clase I, porque algunas variantes alélicas son retenidas en el retículo endoplásmico por la proteína adenovírica, mientras que otras no. El incremento de la variedad de moléculas del MHC expresadas reduce la probabilidad de que un agente patógeno sea capaz de bloquear la presentación por todas ellas y de evadir por completo una respuesta inmunitaria.

Estos argumentos suscitan una pregunta: si tener tres loci del MHC de clase I es mejor que tener uno, ¿por qué no hay muchos más? La explicación probable es que cada vez que una molécula del MHC distinta se añade al repertorio, todas las células T que pueden responder al péptido propio unido a dicha molécula del MHC deben eliminarse para mantener la autotolerancia. Parece ser que el número de loci del MHC presente en los humanos y en los ratones es casi óptimo para equilibrar las ventajas de presentar un rango aumentado de péptidos extraños y las desventajas de una pérdida de células T del repertorio.

5-17 Diversos genes con funciones especializadas en inmunidad también están codificados en el MHC

Además de los genes “clásicos” muy polimórficos del MHC de clase I y del MHC de clase II, hay muchos genes del MHC “no clásicos” en el locus de dicho complejo (fig. 5-13) que codifican moléculas de tipo MHC de clase I que muestran en comparación poco polimorfismo (fig. 5-14); a muchas de ellas aún se les tiene que asignar una función. Están enlazadas a la región clase I del MHC, y su número exacto varía mucho entre las especies e incluso entre miembros de la misma especie. Estos genes se han llamado genes del **MHC de clase Ib**; al igual que los genes del MHC de clase I, muchos, pero no todos, se asocian con microglobulina β_2 cuando se expresan sobre la superficie celular. Su expresión en las células varía tanto en la cantidad presente en la superficie celular como en la distribución en los tejidos. En la figura 5-23 se muestran las características de varios genes del MHC de clase Ib.

Una molécula del MHC de clase Ib de ratón, H2-M3, puede presentar péptidos con grupos amino terminales *N*-formilados, lo cual despierta interés porque todas las bacterias inician la síntesis de proteínas con *N*-formilmetionina. Las células infectadas por bacterias citosólicas pueden ser eliminadas por células T CD8 que reconocen péptidos bacterianos *N*-formilados unidos a H2-M3. Se desconoce si en los humanos existe una molécula del MHC de clase Ib equivalente.

Otros dos genes del MHC de clase Ib murino estrechamente relacionados, *T22* y *T10*, son expresados por linfocitos activados y reconocidos por un subgrupo de células T γ:δ. No se conoce con exactitud la función de las proteínas T22 y T10, pero se ha propuesto que esta interacción permite la regulación de linfocitos activados por células T γ:δ.

Entre los otros genes que se mapean dentro del MHC se incluyen algunos que codifican componentes del complemento (p. ej., C2, C4 y factor B) y algunos que codifican citocinas (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral α [TNF-α] y la linfotoxina [TNF-β]), los cuales tienen funciones importantes en la inmunidad. Estos genes yacen en la llamada región del “MHC de clase III” (véase la fig. 5-13).

En muchos estudios se han establecido relaciones entre la susceptibilidad a ciertas enfermedades y alelos particulares de genes del MHC (cap. 14), y ahora se dispone de considerable información acerca de la manera en la que el polimorfismo en los genes del MHC de clase I y el de clase II clásicos pueden influir sobre la resistencia o la susceptibilidad. Se sabe, o se sospecha, que la mayoría de los rasgos o de las enfermedades influidos por el MHC tienen una causa inmunitaria, pero esto no es así para todos ellos: muchos genes que yacen dentro del MHC no tienen función inmunitaria conocida o sospechada. Por ejemplo, el gen de clase Ib *M10* codifica una proteína que es reconocida por receptores de feromona en el órgano vomeronasal. De esta manera, el gen *M10* podría influir sobre la preferencia de apareamiento, un rasgo que se ha vinculado con el locus del MHC en los roedores.

El gen que codifica HLA-H, que se ha renombrado *HFE* (fig. 5-23), se encuentra a una distancia de ~3×10^6 pares de bases de HLA-A. Su producto proteínico se expresa sobre células ubicadas en el tubo digestivo y tiene cierta función en el metabolismo del hierro, al regular la captación de hierro de la dieta hacia el cuerpo, más probablemente por medio de interacciones con el receptor de transferrina que reducen su afinidad por la transferrina cargada con hierro. Los individuos con defectos en este gen presentan una enfermedad por almacenamiento de hierro denominada hemocromatosis hereditaria, en la cual una concentración anormalmente alta de hierro se retiene en el hígado y en otros órganos. Los ratones que carecen de microglobulina β_2, y que por lo tanto exhiben defectos en la expresión de todas las moléculas clase I, muestran una sobrecarga de hierro similar. Otro gen del MHC con una función no inmunitaria codifica la enzima 21-hidroxilasa, que, cuando es deficiente, causa hiperplasia suprarrenal congénita y, en casos graves, síndrome de pérdida de sal. Incluso cuando un gen relacionado con una enfermedad es claramente homólogo a genes del sistema inmunitario, como sucede con el *HFE*, el mecanismo patológico puede no relacionarse con la inmunidad. Por consiguiente, las asociaciones patológicas mapeadas en el MHC deben interpretarse con precaución, con base en un entendimiento detallado de su estructura genética y de las funciones de sus genes individuales. Queda mucho por aprender acerca de esto último y respecto a la importancia de toda la variación genética localizada dentro del MHC. Por ejemplo, en los seres humanos el componente del complemento C4 tiene dos presentaciones, C4A y C4B, y diferentes individuos tienen números variables del gen de cada tipo en sus genomas; sin embargo, no se entiende por completo la importancia adaptativa de esta variabilidad genética.

5-18 Moléculas especializadas del MHC de clase I actúan como ligandos para la activación y la inhibición de linfocitos citolíticos naturales

Algunos genes del MHC de clase Ib, por ejemplo los miembros de la familia de genes **MIC**, están bajo un control regulador diferente al de los genes del MHC de clase I clásicos y se inducen en respuesta a estrés celular (como el choque térmico). Hay cinco genes MIC, pero sólo dos (*MICA* y *MICB*) se expresan y generan productos proteínicos (fig. 5-23). Se expresan en fibroblastos y en células epiteliales, en especial en células del epitelio intestinal, y participan en la inmunidad innata o en la inducción de respuestas inmunitarias en circunstancias en las cuales no se producen interferones. Las proteínas MIC-A y MIC-B son reconocidas por el receptor NKG2D expresado por los linfocitos citolíticos naturales (NK), por las células T γ:δ y por algunas células T CD8, y pueden activar estas células para matar dianas que expresen MIC. NKG2D es un miembro "activador" de la familia NKG2 de receptores de linfocitos NK; su dominio citoplásmico carece del motivo de secuencia inhibitoria que se encuentra en otros miembros de esta familia, que actúan como receptores inhibidores (véanse las secciones 2-31 y 2-32). El NKG2D se acopla a la proteína adaptadora DAP10, que transmite la señal al interior de la célula mediante interacción con una fosfatidilinositol-3-cinasa intracelular activadora.

Aún relacionada de forma más distante a los genes del MHC de clase I hay una pequeña familia de proteínas conocidas en los seres humanos, como las proteínas de unión a UL16 (ULBP) o las proteínas RAET1 (fig. 5-23); las proteínas homólogas en ratones se conocen como Rae1 (inducibles temprano por ácido retinoico 1) y H60. Estas proteínas también se unen al receptor NKG2D, como se describe en la sección 2-32. Parecen expresarse bajo condiciones de estrés celular, como cuando las células son infectadas por agentes patógenos o han sufrido alguna transformación. Al expresar ULBP, las células estresadas o infectadas pueden activar el NKG2D en linfocitos NK, en células T γ:δ y en células T α:β citotóxicas CD8 y, así, ser reconocidas y eliminadas.

	Molécula de clase Ib						Receptores o proteínas que interactúan			
	Humano	**Ratón**	**Modelo de expresión**	**Se asocia con β_2m**	**Polimorfismo**	**Ligando**	**Receptor de célula T**	**Receptor de linfocito NK**	**Otro**	**Función biológica**
MHC codificado	HLA-C (clase 1a)		Ubicua	Sí	Alto	Péptido	TCR	KIR		Activa células T Inhibe células NK
		H2-M3	Limitado	Sí	Bajo	Péptido fMet	TCR			Activa CTL con péptidos bacterianos
		T22 T10	Esplenocitos	Sí	Bajo	Ninguno	γ:δ TCR			Regulación de esplenocitos activados
	HLA-E	Qa-1	Ubicua	Sí	Bajo	Péptidos líder del MHC (Qdm)		NKG2A NKG2C		Inhibición de linfocitos NK
	HLA-F		Ampliamente expresado	Sí	Bajo	¿Péptido?		LILRB1 LILRB2		Se desconoce
	HLA-G		Interfaz maternofetal	Sí	Bajo	Péptido	TCR	LILRB1		Modula la interacción maternofetal
	MIC-A MIC-B		Tubo GI, ampliamente expresado	No	Moderado	Ninguno		NKG2D		Activación de linfocitos NK y de células CD8, inducida por estrés
		TL	Epitelio del intestino delgado	Sí	Bajo	Ninguno	CD8α:α			Modulación potencial de activación de células T
		M10	Neuronas vomeronasales	Sí	Bajo	Se desconoce			Receptor vomeronasal V2R	Detección de feromonas
No MHC codificado	ULBP	MULT1 H60, Rae1	Limitado	No	Bajo	Ninguno		NKG2D		Ligando activador de linfocito NK inducido
	MR1	MR1	Ubicua	Sí	Ninguno	Se desconoce		LILRB2		Control de respuesta inflamatoria
	CD1a–CD1e	CD1d	Limitado	Sí	Ninguno	Glucolípidos lípidos	α:β TCR			Activa células T contra lípidos bacterianos
		Mill1 Mill2	Ubicua	¿Sí?	Bajo	Se desconoce	Se desconoce			Se desconoce
	HFE	HFE	Hígado e intestinos	Sí	Bajo	Ninguno			Receptor de transferrina	Homeostasis del hierro
	FcRn	FcRn	Interfaz maternofetal	Sí	Bajo	Ninguno			Fc (IgG)	Transporta IgG materna hacia el feto (inmunidad pasiva)
	ZAG	ZAG	Líquido corporal	Sí	Ninguno	Ácido graso				Homeostasis de lípidos

Fig. 5-23. Proteínas del MHC de clase Ib y sus funciones. Las proteínas del MHC de clase Ib están codificadas dentro del locus del MHC y en otros cromosomas. Las funciones de algunas proteínas del MHC de clase Ib no se relacionan con la respuesta inmunitaria, pero muchas participan en la inmunidad innata al interactuar con receptores sobre los linfocitos NK (véase el texto). GI, gastrointestinal.

La molécula del MHC de clase Ib humana HLA-E y su homólogo murino Qa-1 (fig. 5-23) tienen una función especializada en el reconocimiento celular por linfocitos NK. HLA-E y Qa-1 se unen a un subgrupo muy restringido de péptidos no polimórficos, llamado modificador determinante de Qa-1 (Qdm), que derivan de los péptidos líderes de otras moléculas del HLA clase I. Estos complejos péptido:HLA-E pueden unirse al receptor NKG2A, que está presente sobre los linfocitos NK en un complejo con la molécula de superficie celular CD94 (véase la sección 2-32). NKG2A es un miembro inhibidor de la familia NKG2, y en el momento de unión a HLA-E inhibe la actividad citotóxica de los linfocitos NK, los cuales por consiguiente no matan a una célula que expresa HLA-E o Qa-1.

Otras dos moléculas del MHC de clase Ib, HLA-F y HLA-G (fig. 5-23), también pueden inhibir la muerte de células mediada por linfocitos NK. HLA-G se expresa en células placentarias derivadas del feto que migran a la pared uterina. Éstas no expresan moléculas del MHC de clase I clásicas y no pueden ser reconocidas por las células T CD8 pero, al contrario de otras células que carecen de tales proteínas, no son eliminadas por los linfocitos NK. Esto parece deberse a que la molécula HLA-G es reconocida por otro receptor inhibidor ubicado sobre los linfocitos NK, el miembro de la subfamilia B receptor de leucocito parecido a inmunoglobulina 1(LILRB1), también llamado ILT-2 o LIR-1, que evita que los linfocitos NK eliminen las células placentarias. HLA-F se expresa en diversos tejidos, aunque por lo general no se detecta en la superficie celular salvo, por ejemplo, sobre algunas líneas de monocitos o sobre células linfoides transformadas por virus. También se cree que HLA-F interactúa con LILRB1.

5-19 La familia CD1 de moléculas similares a MHC de clase I se codifica fuera del MHC y presenta lípidos microbianos a células T restringidas a CD1

Algunos genes parecidos a MHC de clase I se mapean fuera de la región del MHC. Una familia pequeña de dichos genes se llama **CD1** y se expresa sobre células dendríticas, monocitos y algunos timocitos. Los seres humanos tienen cinco genes CD1, desde CD1a hasta CD1e, mientras que los ratones sólo expresan dos versiones muy homólogas de CD1d, a saber CD1d1 y CD1d2. Las proteínas CD1 pueden presentar antígenos a células T, pero tienen dos características que las distinguen de las moléculas del MHC de clase I clásicas. La primera es que CD1, aunque es similar a una molécula del MHC de clase I en cuanto a su organización de subunidades y a su asociación con microglobulina β_2, se comporta como una molécula del MHC de clase II. No se retiene dentro del retículo endoplásmico por asociación con el complejo TAP, sino que se dirige a vesículas, donde se une a su ligando. La segunda característica poco común es que, al contrario del MHC de clase I, las moléculas de CD1 tienen un conducto hidrófobo que se especializa para unirse a cadenas de hidrocarburo alquilo. Esto confiere a las moléculas CD1 la capacidad para unirse a glucolípidos y presentarlos.

Las moléculas CD1 se clasifican en el grupo 1, que comprende CD1a, CD1b y CD1c, y en el grupo 2, que sólo contiene CD1d; CD1e se considera una molécula intermedia. Los integrantes del grupo 1 se unen a glucolípidos, fosfolípidos y antígenos lipopeptídicos derivados de microbios, como los componentes de la membrana micobacteriana ácido micólico, monomicolato de glucosa, manósidos de fosfoinositol y lipoarabinomanano. Se cree que las moléculas CD1 del grupo 2 se unen principalmente a antígenos lipídicos propios como esfingolípidos y diacilgliceroles. Estudios estructurales muestran que la molécula CD1 tiene un surco de unión profundo en el cual se unen los antígenos glucolipídicos. Las moléculas del grupo 1 se unen a sus antígenos al anclar las cadenas alquilo en el surco hidrófobo, que orienta los grupos principales de carbohidrato variables u otras partes hidrófilas de estas moléculas que sobresalen del extremo del surco de unión, lo que permite el reconocimiento por los receptores de células T restringidas a CD1.

Mientras que las células T que reconocen antígenos presentados por moléculas del MHC de clase I y del de clase II expresan CD8 y CD4, respectivamente, las células que reconocen lípidos presentados por moléculas CD1 no expresan CD4 ni CD8. La mayoría de las células T que reconocen lípidos presentados por moléculas CD1 del grupo 1 tienen un repertorio diverso de receptores $\alpha{:}\beta$; en cambio, las células T restringidas a CD1d son menos diversas; muchas usan la misma cadena TCRα ($V_{\alpha}24$-$J_{\alpha}18$ en los humanos).

Parece que las proteínas CD1 han evolucionado como una línea separada de moléculas presentadoras de antígenos capaces de exhibir lípidos y glucolípidos microbianos a las células T. De la misma manera que los péptidos se cargan en proteínas del MHC clásicas en diversas ubicaciones celulares, las distintas proteínas CD1 se transportan de modo diferente a través del retículo endoplásmico y de compartimientos endocíticos, lo que proporciona acceso a diferentes antígenos lipídicos. El transporte es regulado por un motivo de secuencia de aminoácidos en el extremo del dominio citoplásmico de la proteína CD1, que controla la interacción con complejos proteína-adaptador (AP). CD1a carece de este motivo de unión y se mueve hacia la superficie celular, donde sólo se transporta por medio del compartimiento endocítico temprano. CD1c y CD1d tienen motivos que interactúan con el adaptador AP-2 y se transportan a través de los endosomas temprano y tardío; CD1d también se dirige a los lisosomas. CD1b, y CD1d murino, se unen a AP-2 y AP-3, y pueden transportarse a través de endosomas tardíos, lisosomas y el MIIC. De esta manera, las proteínas CD1 pueden unirse a lípidos suministrados a la vía endocítica y ser procesados dentro de la misma, por ejemplo, mediante la internalización de micobacterias o la ingestión de lipoarabinomananos mediada por el receptor de manosa (sección 2-6).

Resumen

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de genes consta de un grupo enlazado de loci genéticos que codifican muchas de las proteínas involucradas en la presentación de antígenos a las células T, más notablemente las glucoproteínas del MHC de clase I y las del MHC de clase II (las moléculas del MHC) que presentan péptidos a los receptores de célula T. La característica sobresaliente de las moléculas del MHC es su polimorfismo extenso, el cual tiene una importancia crucial en el reconocimiento de antígenos por células T. Una célula T reconoce un antígeno como un péptido unido a una variante alélica particular de una molécula del MHC, y no reconocerá al mismo péptido unido a otras moléculas del MHC. Esta conducta de las células T se llama restricción por MHC. La mayoría de los alelos del MHC difieren entre sí por múltiples sustituciones de aminoácidos, y estas diferencias se concentran en el sitio de unión al péptido y en regiones expuestas a la superficie que hacen contacto directo con el receptor de célula T. Al menos tres propiedades de las moléculas del MHC son afectadas por el polimorfismo del MHC: el rango de péptidos unidos, la conformación del péptido incorporado y la interacción directa de la molécula del MHC con el receptor de célula T. De este modo, la naturaleza en extremo polimórfica del MHC tiene consecuencias funcionales y la selección evolutiva de este polimorfismo sugiere que es trascendental para la función de las moléculas del MHC en la respuesta inmunitaria. Mecanismos genéticos potentes generan la variación que se observa entre los alelos del MHC, y puede argumentarse de manera convincente que la presión selectiva para mantener una amplia variedad de moléculas del MHC en la población proviene de agentes infecciosos.

Dentro del locus del MHC también hay un gran número de genes cuya estructura se relaciona de modo estrecho con las moléculas del MHC de clase I (el MHC llamado “no clásico” o de clase Ib). Aunque algunos de estos genes tienen propósitos que no se relacionan con el sistema inmunitario, muchos participan en el reconocimiento por receptores activadores e inhibidores expresados por linfocitos NK, células T $\gamma{:}\delta$ y células T $\alpha{:}\beta$. Las proteínas del MHC de clase Ib llamadas moléculas CD1 se codifican fuera del locus del MHC y se unen a lípidos y a antígenos glucolipídicos para su presentación a las células T.

Resumen del capítulo 5

En circunstancias normales, los receptores de antígenos ubicados sobre las células T reconocen diferentes péptidos propios que están unidos a moléculas del MHC propias. Durante una infección, los receptores de antígenos de las células T reconocen complejos de péptidos derivados de agentes patógenos unidos a moléculas del MHC sobre la superficie de célula diana. Hay dos clases de moléculas del MHC: las de clase I, que se unen de manera estable a péptidos derivados de proteínas sintetizadas y degradadas en el citosol, y las de clase II, que se unen con firmeza a péptidos derivados de proteínas degradadas en vesículas endocíticas. Además de unirse a los receptores de célula T, las dos clases de moléculas del MHC son reconocidas de manera diferencial por las dos moléculas correceptoras, CD8 y CD4, que caracterizan a los dos subgrupos principales de células T. Las células T CD8 reconocen complejos péptido:MHC de clase I y se activan para eliminar células que despliegan péptidos extraños derivados de agentes patógenos citosólicos, como virus. Los antígenos exógenos, como los obtenidos durante la fagocitosis de antígenos víricos por células dendríticas, pueden transportarse del sistema vesicular al citosol, un proceso conocido como presentación cruzada, para ser cargados y presentados por moléculas del MHC de clase I. Esta vía tiene importancia en la activación inicial de las células T CD8 por células dendríticas. Las células T CD4 reconocen complejos péptido:MHC de clase II y se especializan para activar otras células efectoras inmunitarias, por ejemplo las células B o los macrófagos, y de esta forma actuar contra los antígenos extraños o los agentes patógenos que han captado. De este modo, las dos clases de molécula del MHC llevan péptidos de diferentes compartimientos intracelulares hacia la superficie de la célula, donde son reconocidos por diferentes tipos de células T que desempeñan la función efectora apropiada.

Hay varios genes para clase de molécula del MHC, dispuestos en agrupaciones dentro de una región de mayor tamaño conocida como el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Dentro del MHC, los genes que codifican sus moléculas están estrechamente enlazados a genes implicados en la degradación de proteínas a péptidos, en la formación del complejo péptido y molécula del MHC y en el transporte de estos complejos a la superficie celular. Puesto que los diferentes genes que codifican las moléculas de los MHC de clase I y de clase II son muy polimórficos y se expresan de una manera codominante, cada individuo expresa varias moléculas diferentes de estos complejos. Cada molécula del MHC diferente puede unirse de modo estable a una gama de péptidos diferentes y en consecuencia el repertorio de MHC de cada individuo puede reconocer muchos antígenos peptídicos diferentes y unirse a ellos. Dado que el receptor de célula T se une a un ligando de péptido:MHC combinado, las células T muestran un reconocimiento de antígeno restringido por MHC, de manera que una célula T dada es específica para un péptido particular unido a una molécula del MHC determinada. El locus del MHC contiene muchos genes MHC no clásicos, muchos de los cuales participan en respuestas inmunitarias al interactuar con otros receptores además del receptor de célula T, como el receptor NKG2D expresado por los linfocitos NK. Estas moléculas del MHC de clase Ib pueden proporcionar señales tanto activadoras como inhibidoras y participar en la inmunidad innata y en la inmunorregulación.

Preguntas

5-1 *Las moléculas del MHC de clase I y las de clase II son homólogas desde los puntos de vista estructural y funcional, aunque tienen vías disimilares de ensamblaje y de transporte a la superficie celular. a) ¿Cómo se integran estas disimilitudes con las diferentes funciones de las moléculas de clases I y II. b) ¿De qué modo se relacionan estas funciones con la fuente a partir de la cual el MHC de clase I o el de clase II recibe péptidos? c) Puesto que los procesos de presentación cruzada y de autofagia pueden redirigir antígenos de diversas fuentes para su procesamiento por medio de vías alternativas, ¿de qué manera alteran estos procesos la respuesta de la pregunta b?*

5-2 *Los patógenos víricos han adquirido diversos mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria. a) Descríbanse los pasos en los cuales los virus pueden evitar el reconocimiento de antígenos víricos por parte de las células T CD8 y proporciónese un ejemplo específico de cada uno. b) De los ejemplos de evasión vírica presentados en este capítulo, la mayoría se refiere a antígenos presentados por moléculas del MHC de clase I. ¿Por qué podría haber más ejemplos de inhibición vírica de presentación de antígeno por MHC de clase I que por MHC de clase II? c) Sugiérase una razón por la cual los virus grandes con genomas de DNA podrían usar estos mecanismos en mayor medida que los virus pequeños con genomas de RNA.*

5-3 *"El MHC es un operón de presentación de antígenos". ¿Hasta qué grado la declaración es una descripción precisa del MHC? y ¿qué factores pudieron haber sido causales de esta organización?*

5-4 *Muchas de las proteínas codificadas dentro del MHC existen en la población en múltiples formas, o variantes alélicas. a) ¿Qué eventos genéticos dan lugar a esta variación y cuáles son sus consecuencias funcionales? b) En algunos casos se encuentra que combinaciones particulares de alelos de los diferentes genes del MHC están presentes a una frecuencia mucho más alta que la que pronosticarían las probabilidades. ¿Cuáles son los posibles mecanismos que podrían explicar este hallazgo?*

5-5 *El rechazo de tejidos trasplantados puede producirse por alorreactividad del repertorio de células T contra el MHC del trasplante. a) Descríbanse los procesos que generan alorreactividad. b) ¿Cuál es la relación que hay entre la alorreactividad y la restricción por MHC del repertorio de células T? c) ¿Cómo se descubrió el fenómeno de restricción por MHC? d) ¿Cuál es la función de los péptidos en la alorreactividad?*

5-6 *Muchos genes ubicados fuera del locus MHC codifican proteínas que se relacionan desde los puntos de vista estructural y funcional con moléculas del MHC de clase I. a) Coméntense los tipos de célula que reconocen diversas proteínas del MHC "no clásicas" y cuáles son sus funciones. b) ¿Cuáles son las clases de ligando(s), si hay algunas, presentadas por diversos miembros de estas proteínas?*

Referencias generales

Bodmer, J.G., Marsh, S.G.E., Albert, E.D., Bodmer, W.F., DuPont, B., Erlich, H.A., Mach, B., Mayr, W.R., Parham, P., Saszuki, T., *et al.*: **Nomenclature for factors of the HLA system, 1991.** *Tissue Antigens* 2000, **56**:289–290.

Germain, R.N.: **MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation.** *Cell* 1994, **76**:287–299.

Klein, J.: *Natural History of the Major Histocompatibility Complex.* New York, J. Wiley & Sons, 1986.

Moller, G. (ed.): **Origin of major histocompatibility complex diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, **143**:5–292.

Referencias de sección

5-1 Las moléculas del MHC de clase I y las del MHC de clase II transportan péptidos a la superficie celular desde dos compartimientos intracelulares

Brocke, P., Garbi, N., Momburg, F., and Hammerling, G.J.: **HLA-DM, HLA-DO and tapasin: functional similarities and differences.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:22–29.

Gromme, M., and Neefjes, J.: **Antigen degradation or presentation by MHC class I molecules via classical and non-classical pathways.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:181–202.

Villadangos, J.A.: **Presentation of antigens by MHC class II molecules: getting the most out of them.** *Mol. Immunol.* 2001, **38**:329–346.

Williams, A., Peh, C.A., and Elliott, T.: **The cell biology of MHC class I antigen presentation.** *Tissue Antigens* 2002, **59**:3–17.

5-2 Los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase I se transportan de manera activa desde el citosol hasta el retículo endoplásmico

Gorbulev, S., Abele, R., and Tampe, R.: **Allosteric crosstalk between peptide-binding, transport, and ATP hydrolysis of the ABC transporter TAP.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, **98**:3732–3737.

Lankat-Buttgereit, B., and Tampe, R.: **The transporter associated with antigen processing: function and implications in human diseases.** *Physiol. Rev.* 2002, **82**:187–204.

Townsend, A., Ohlen, C., Foster, L., Bastin, J., Lunggren, H.G., and Karre, K.: **A mutant cell in which association of class I heavy and light chains is induced by viral peptides.** *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1989, **54**:299–308.

Uebel, S., and Tampe, R.: **Specificity of the proteasome and the TAP transporter.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:203–208.

5-3 Los péptidos para transporte al interior del retículo endoplásmico se generan en el citosol

Goldberg, A.L., Cascio, P., Saric, T., and Rock, K.L.: **The importance of the proteasome and subsequent proteolytic steps in the generation of antigenic peptides.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:147–164.

Hammer, G.E., Gonzalez, F., Champsaur, M., Cado, D., and Shastri, N.: **The aminopeptidase ERAAP shapes the peptide repertoire displayed by major histocompatibility complex class I molecules.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:103–112.

Rock, K.L., York, I.A., Saric, T., and Goldberg, A.L.: **Protein degradation and the generation of MHC class I-presented peptides.** *Adv. Immunol.* 2002, **80**:1–70.

Schubert, U., Anton, L.C., Gibbs, J., Norbury, C.C., Yewdell, J.W., and Bennink, J.R.: **Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes.** *Nature* 2000, **404**:770–774.

Serwold, T., Gonzalez, F., Kim, J., Jacob, R., and Shastri, N.: **ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum.** *Nature* 2002, **419**:480–483.

Shastri, N., Schwab, S., and Serwold, T.: **Producing nature's gene-chips: the generation of peptides for display by MHC class I molecules.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:463–493.

Sijts, A., Sun, Y., Janek, K., Kral, S., Paschen, A., Schadendorf, D., and Kloetzel, P.M.: **The role of the proteasome activator PA28 in MHC class I antigen processing.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:165–169.

Vigneron, N., Stroobant, V., Chapiro, J., Ooms, A., Degiovanni, G., Morel, S., van der Bruggen, P., Boon, T., and Van den Eynde, B.J.: **An antigenic peptide produced by peptide splicing in the proteasome.** *Science* 2004, **304**:587–590.

5-4 El transporte retrógrado del retículo endoplásmico al citosol permite que proteínas exógenas sean procesadas para la presentación cruzada por moléculas del MHC de clase I

Ackerman, A.L., and Cresswell, P.: **Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:678–684.

Bevan, M.J.: **Minor H antigens introduced on H-2 different stimulating cells cross-react at the cytotoxic T cell level during in vivo priming.** *J. Immunol.* 1976, **117**:2233–2238.

Bevan, M.J.: **Helping the $CD8^+$ T cell response.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:595–602.

Groothius, T.A.M., and Neefjes, J.: **The many roads to cross-presentation.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1313–1318.

5-5 Las moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas se retienen en el retículo endoplásmico hasta que se unen a un péptido

Bouvier, M.: **Accessory proteins and the assembly of human class I MHC molecules: a molecular and structural perspective.** *Mol. Immunol.* 2003, **39**:697–706.

Gao, B., Adhikari, R., Howarth, M., Nakamura, K., Gold, M.C., Hill, A.B., Knee, R., Michalak, M., and Elliott, T.: **Assembly and antigen-presenting function of MHC class I molecules in cells lacking the ER chaperone calreticulin.** *Immunity* 2002, **16**:99–109.

Grandea, A.G. III, and Van Kaer, L.: **Tapasin: an ER chaperone that controls MHC class I assembly with peptide.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:194–199.

Pilon, M., Schekman, R., and Romisch, K.: **Sec61p mediates export of a misfolded secretory protein from the endoplasmic reticulum to the cytosol for degradation.** *EMBO J.* 1997, **16**:4540-4548.

Van Kaer, L.: **Accessory proteins that control the assembly of MHC molecules with peptides.** *Immunol. Res.* 2001, **23**:205–214.

Williams, A., Peh, C.A., and Elliott, T.: **The cell biology of MHC class I antigen presentation.** *Tissue Antigens* 2002, **59**:3–17.

Williams, A.P., Peh, C.A., Purcell, A.W., McCluskey, J., and Elliott, T.: **Optimization of the MHC class I peptide cargo is dependent on tapasin.** *Immunity* 2002, **16**:509–520.

5-6 Muchos virus producen inmunoevasinas que interfieren con la presentación de antígenos por moléculas del MHC de clase I

Lilley, B.N., and Ploegh, H.L.: **A membrane protein required for dislocation of misfolded proteins from the ER.** *Nature* 2004, **429**:834–840.

Lilley, B.N., and Ploegh, H.L.: **Viral modulation of antigen presentation: manipulation of cellular targets in the ER and beyond.** *Immunol. Rev.* 2005, **207**:126–144.

Lybarger, L., Wang, X., Harris, M., and Hansen, T.H.: **Viral immune evasion molecules attack the ER peptide-loading complex and exploit ER-associated degradation pathways.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:79–87.

5-7 Los péptidos presentados por moléculas del MHC de clase II se generan en vesículas endocíticas acidificadas

Godkin, A.J., Smith, K.J., Willis, A., Tejada-Simon, M.V., Zhang, J., Elliott, T., and Hill, A.V.: **Naturally processed HLA class II peptides reveal highly conserved immunogenic flanking region sequence preferences that reflect antigen**

processing rather than peptide–MHC interactions. *J. Immunol.* 2001, 166:6720–6727.

Hiltbold, E.M., and Roche, P.A.: **Trafficking of MHC class II molecules in the late secretory pathway.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, 14:30–35.

Hsieh, C.S., deRoos, P., Honey, K., Beers, C., and Rudensky, A.Y.: **A role for cathepsin L and cathepsin S in peptide generation for MHC class II presentation.** *J. Immunol.* 2002, 168:2618–2625.

Lennon-Dumenil, A.M., Bakker, A.H., Wolf-Bryant, P., Ploegh, H.L., and Lagaudriere-Gesbert, C.: **A closer look at proteolysis and MHC-class-II-restricted antigen presentation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, 14:15–21.

Maric, M., Arunachalam, B., Phan, U.T., Dong, C., Garrett, W.S., Cannon, K.S., Alfonso, C., Karlsson, L., Flavell, R.A., and Cresswell, P.: **Defective antigen processing in GILT-free mice.** *Science* 2001, **294**:1361–1365.

Pluger, E.B., Boes, M., Alfonso, C., Schroter, C.J., Kalbacher, H., Ploegh, H.L., and Driessen, C.: **Specific role for cathepsin S in the generation of antigenic peptides in vivo.** *Eur. J. Immunol.* 2002, **32**:467–476.

Schwarz, G., Brandenburg, J., Reich, M., Burster, T., Driessen, C., and Kalbacher, H.: **Characterization of legumain.** *Biol. Chem.* 2002, **383**:1813–1816.

5-8 La cadena invariable dirige moléculas del MHC de clase II recién sintetizadas hacia vesículas intracelulares acidificadas

Gregers, T.F., Nordeng, T.W., Birkeland, H.C., Sandlie, I., and Bakke, O.: **The cytoplasmic tail of invariant chain modulates antigen processing and presentation.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:277–286.

Hiltbold, E.M., and Roche, P.A.: **Trafficking of MHC class II molecules in the late secretory pathway.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:30–35.

Kleijmeer, M., Ramm, G., Schuurhuis, D., Griffith, J., Rescigno, M., Ricciardi-Castagnoli, P., Rudensky, A.Y., Ossendorp, F., Melief, C.J., Stoorvogel, W., and Geuze, H.J.: **Reorganization of multivesicular bodies regulates MHC class II antigen presentation by dendritic cells.** *J. Cell Biol.* 2001, **155**:53–63.

van Lith, M., van Ham, M., Griekspoor, A., Tjin, E., Verwoerd, D., Calafat, J., Janssen, H., Reits, E., Pastoors, L., and Neefjes, J.: **Regulation of MHC class II antigen presentation by sorting of recycling HLA-DM/DO and class II within the multivesicular body.** *J. Immunol.* 2001, **167**:884–892.

5-9 Una molécula especializada parecida a MHC de clase II cataliza la carga de moléculas de MHC de clase II con péptidos

Pathak, S.S., Lich, J.D., and Blum, J.S.: **Cutting edge: editing of recycling class II:peptide complexes by HLA-DM.** *J. Immunol.* 2001, **167**:632–635.

Qi, L., and Ostrand-Rosenberg, S.: **H2-O inhibits presentation of bacterial superantigens, but not endogenous self antigens.** *J. Immunol.* 2001, **167**:1371–1378.

Van Kaer, L.: **Accessory proteins that control the assembly of MHC molecules with peptides.** *Immunol. Res.* 2001, **23**:205–214.

Zarutskie, J.A., Busch, R., Zavala-Ruiz, Z., Rushe, M., Mellins, E.D., and Stern, L.J.: **The kinetic basis of peptide exchange catalysis by HLA-DM.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, 98:12450–12455.

5-10 La unión estable de péptidos a moléculas del MHC proporciona una presentación de antígenos eficaz en la superficie celular

Apostolopoulos, V., McKenzie, I.F., and Wilson, I.A.: **Getting into the groove: unusual features of peptide binding to MHC class I molecules and implications in vaccine design.** *Front. Biosci.* 2001, **6**:D1311–D1320.

Buslepp, J., Zhao, R., Donnini, D., Loftus, D., Saad, M., Appella, E., and Collins, E.J.: **T cell activity correlates with oligomeric peptide-major histocompatibility complex binding on T cell surface.** *J. Biol. Chem.* 2001, **276**:47320–47328.

Hill, J.A., Wang, D., Jevnikar, A.M., Cairns, E., and Bell, D.A.: **The relationship between predicted peptide-MHC class II affinity and T-cell activation in a HLA-DRβ1*0401 transgenic mouse model.** *Arthritis Res. Ther.* 2003, **5**:R40–R48.

Su, R.C., and Miller, R.G.: **Stability of surface H-2K^b, H-2D^b, and peptide-receptive H-2K^b on splenocytes.** *J. Immunol.* 2001, **167**:4869–4877.

5-11 Muchas proteínas involucradas en el procesamiento y en la presentación de antígenos son codificadas por genes dentro del complejo principal de histocompatibilidad

Aguado, B., Bahram, S., Beck, S., Campbell, R.D., Forbes, S.A., Geraghty, D., Guillaudeux, T., Hood, L., Horton, R., Inoko, H., *et al.* (The MHC Sequencing Consortium): **Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex.** *Nature* 1999, **401**:921–923.

Chang, C.H., Gourley, T.S., and Sisk, T.J.: **Function and regulation of class II transactivator in the immune system.** *Immunol. Res.* 2002, **25**:131–142.

Kumnovics, A., Takada, T., and Lindahl, K.F.: **Genomic organization of the mammalian MHC.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:629–657.

Lefranc, M.P.: **IMGT, the international ImMunoGeneTics database.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:307–310.

5-12 Los productos proteínicos de los genes del MHC de clase I y del MHC de clase II son muy polimórficos

Gaur, L.K., and Nepom, G.T.: **Ancestral major histocompatibility complex DRB genes beget conserved patterns of localized polymorphisms.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:5380–5383.

Marsh, S.G.: **Nomenclature for factors of the HLA system, update December 2002.** *Eur. J. Immunogenet.* 2003, **30**:167–169.

Robinson, J., and Marsh, S.G.: **HLA informatics. Accessing HLA sequences from sequence databases.** *Methods Mol. Biol.* 2003, **210**:3–21.

Robinson, J., Waller, M.J., Parham, P., de Groot, N., Bontrop, R., Kennedy, L.J., Stoehr, P., and Marsh, S.G.: **IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:311–314.

5-13 El polimorfismo del MHC afecta el reconocimiento de antígenos por las células T al influir sobre la unión a péptidos y sobre los contactos entre el receptor de célula T y la molécula del MHC

Falk, K., Rotzschke, O., Stevanovic, S., Jung, G., and Rammensee, H.G.: **Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules.** *Nature* 1991, **351**:290–296.

Garcia, K.C., Degano, M., Speir, J.A., and Wilson, I.A.: **Emerging principles for T cell receptor recognition of antigen in cellular immunity.** *Rev. Immunogenet.* 1999, **1**:75–90.

Hillig, R.C., Coulie, P.G., Stroobant, V., Saenger, W., Ziegler, A., and Hulsmeyer, M.: **High-resolution structure of HLA-A*0201 in complex with a tumour-specific antigenic peptide encoded by the MAGE-A4 gene.** *J. Mol. Biol.* 2001, **310**:1167–1176.

Katz, D.H., Hamaoka, T., Dorf, M.E., Maurer, P.H., and Benacerraf, B.: **Cell interactions between histoincompatible T and B lymphocytes. IV. Involvement of immune response (Ir) gene control of lymphocyte interaction controlled by the gene.** *J. Exp. Med.* 1973, **138**:734–739.

Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Brooks, A.G., Purcell, A.W., Fontes, M.R., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **The structure of HLA-B8 complexed to an immunodominant viral determinant: peptide-induced conformational changes and a mode of MHC class I dimerization.** *J. Immunol.* 2002, **169**:5153–5160.

Rosenthal, A.S., and Shevach, E.M.: **Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1973, **138**:1194–1212.

Wang, J.H., and Reinherz, E.L.: **Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1039–1049.

Zinkernagel, R.M., and Doherty, P.C.: **Restriction of *in vivo* T-cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system.** *Nature* 1974, **248**:701–702.

5-14 Las células T alorreactivas que reconocen moléculas del MHC no propias son muy abundantes

Hennecke, J., and Wiley, D.C.: **Structure of a complex of the human alpha/beta T cell receptor (TCR) HA1.7, influenza hemagglutinin peptide, and major**

histocompatibility complex class II molecule, HLA-DR4 (DRA*0101 and DRB1*0401): insight into TCR cross-restriction and alloreactivity. *J. Exp. Med.* 2002, **195**:571–581.

Jankovic, V., Remus, K., Molano, A., and Nikolich-Zugich, J.: **T cell recognition of an engineered MHC class I molecule: implications for peptide-independent alloreactivity.** *J. Immunol.* 2002, **169**:1887–1892.

Merkenschlager, M., Graf, D., Lovatt, M., Bommhardt, U., Zamoyska, R., and Fisher, A.G.: **How many thymocytes audition for selection?** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:1149–1158.

Nesic, D., Maric, M., Santori, F.R., and Vukmanovic, S.: **Factors influencing the patterns of T lymphocyte allorecognition.** *Transplantation* 2002, **73**:797–803.

Reiser, J.B., Darnault, C., Guimezanes, A., Gregoire, C., Mosser, T., Schmitt-Verhulst, A.M., Fontecilla-Camps, J.C., Malissen, B., Housset, D., and Mazza, G.: **Crystal structure of a T cell receptor bound to an allogeneic MHC molecule.** *Nat. Immunol.* 2000, **1**:291–297.

Speir, J.A., Garcia, K.C., Brunmark, A., Degano, M., Peterson, P.A., Teyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural basis of 2C TCR allorecognition of H-2Ld peptide complexes.** *Immunity* 1998, **8**:553–562.

Zerrahn, J., Held, W., and Raulet, D.H.: **The MHC reactivity of the T cell repertoire prior to positive and negative selection.** Cell 1997, **88**:627–636.

5-15 Numerosas células T responden a superantígenos

Acha-Orbea, H., Finke, D., Attinger, A., Schmid, S., Wehrli, N., Vacheron, S., Xenarios, I., Scarpellino, L., Toellner, K.M., MacLennan, I.C., and Luther, S.A.: **Interplays between mouse mammary tumor virus and the cellular and humoral immune response.** *Immunol. Rev.* 1999, **168**:287–303.

Alouf, J.E., and Muller-Alouf, H.: **Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects.** *Int. J. Med. Microbiol.* 2003, **292**:429–440.

Macphail, S.: **Superantigens: mechanisms by which they may induce, exacerbate and control autoimmune diseases.** *Int. Rev. Immunol.* 1999, **18**:141–180.

Kappler, J.W., Staerz, U., White, J., and Marrack, P.: **T cell receptor Vb elements which recognize Mls-modified products of the major histocompatibility complex.** *Nature* 1988, **332**:35–40.

Sundberg, E.J., Li, H., Llera, A.S., McCormick, J.K., Tormo, J., Schlievert, P.M., Karjalainen, K., and Mariuzza, R.A.: **Structures of two streptococcal superantigens bound to TCR beta chains reveal diversity in the architecture of T cell signaling complexes.** *Structure* 2002, **10**:687–699.

Torres, B.A., Perrin, G.Q., Mujtaba, M.G., Subramaniam, P.S., Anderson, A.K., and Johnson, H.M.: **Superantigen enhancement of specific immunity: antibody production and signaling pathways.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2907–2914.

White, J., Herman, A., Pullen, A.M., Kubo, R., Kappler, J.W., and Marrack, P.: **The Vb-specific super antigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice.** *Cell* 1989, **56**:27–35.

5-16 El polimorfismo del MHC extiende el rango de antígenos a los cuales puede responder el sistema inmunitario

Hill, A.V., Elvin, J., Willis, A.C., Aidoo, M., Allsopp, C.E.M., Gotch, F.M., Gao, X.M., Takiguchi, M., Greenwood, B.M., Townsend, A.R.M., *et al.*: **Molecular analysis of the association of B53 and resistance to severe malaria.** *Nature* 1992, **360**:435–440.

Martin, M.P., and Carrington, M.: **Immunogenetics of viral infections.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:510–516.

Messaoudi, I., Guevara Patino, J.A., Dyall, R., LeMaoult, J., and Nikolich-Zugich, J.: **Direct link between *mhc* polymorphism, T cell avidity, and diversity in immune defense.** *Science* 2002, **298**:1797–1800.

Potts, W.K., and Slev, P.R.: **Pathogen-based models favouring MHC genetic diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, **143**:181–197.

5-17 Diversos genes con funciones especializadas en inmunidad también están codificados en el MHC

Alfonso, C., and Karlsson, L.: **Nonclassical MHC class II molecules.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:113–142.

Allan, D.S., Lepin, E.J., Braud, V.M., O'Callaghan, C.A., and McMichael, A.J.: **Tetrameric complexes of HLA-E, HLA-F, and HLA-G.** *J. Immunol. Methods* 2002, **268**:43–50.

Gao, G.F., Willcox, B.E., Wyer, J.R., Boulter, J.M., O'Callaghan, C.A., Maenaka, K., Stuart, D.I., Jones, E.Y., Van Der Merwe, P.A., Bell, J.I., and Jakobsen, B.K.: **Classical and nonclassical class I major histocompatibility complex molecules exhibit subtle conformational differences that affect binding to CD8$\alpha\alpha$.** *J. Biol. Chem.* 2000, **275**:15232–15238.

Powell, L.W., Subramaniam, V.N., and Yapp, T.R.: **Haemochromatosis in the new millennium.** *J. Hepatol.* 2000, **32**:48–62.

5-18 Moléculas especializadas del MHC de clase I actúan como ligandos para la activación y la inhibición de linfocitos citolíticos naturales

Borrego, F., Kabat, J., Kim, D.K., Lieto, L., Maasho, K., Pena, J., Solana, R., and Coligan, J.E.: **Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:637–660.

Boyington, J.C., Riaz, A.N., Patamawenu, A., Coligan, J.E., Brooks, A.G., and Sun, P.D.: **Structure of CD94 reveals a novel C-type lectin fold: implications for the NK cell-associated CD94/NKG2 receptors.** *Immunity* 1999, **10**:75–82.

Braud, V.M., and McMichael, A.J.: **Regulation of NK cell functions through interaction of the CD94/NKG2 receptors with the nonclassical class I molecule HLA-E.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999, **244**:85–95.

Lanier, L.L.: **NK cell recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:225–274.

Lopez-Botet, M., and Bellon, T.: **Natural killer cell activation and inhibition by receptors for MHC class I.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:301–307.

Lopez-Botet, M., Bellon, T., Llano, M., Navarro, F., Garcia, P., and de Miguel, M.: **Paired inhibitory and triggering NK cell receptors for HLA class I molecules.** *Hum. Immunol.* 2000, **61**:7–17.

Lopez-Botet, M., Llano, M., Navarro, F., and Bellon, T.: **NK cell recognition of non-classical HLA class I molecules.** *Semin. Immunol.* 2000, 12:109–119.

Rodgers, J.R., and Cook, R.G.: **MHC class Ib molecules bridge innate and acquired immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:459–471.

Vales-Gomez, M., Reyburn, H., and Strominger, J.: **Molecular analyses of the interactions between human NK receptors and their HLA ligands.** *Hum. Immunol.* 2000, **61**:28–38.

5-19 La familia CD1 de moléculas similares a MHC de clase I se codifica fuera del MHC y presenta lípidos microbianos a células T restringidas a CD1

Gadola, S.D., Zaccai, N.R., Harlos, K., Shepherd, D., Castro-Palomino, J.C., Ritter, G., Schmidt, R.R., Jones, E.Y., and Cerundolo, V.: **Structure of human CD1b with bound ligands at 2.3 Å, a maze for alkyl chains.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:721–726.

Hava, D.L., Brigl, M., van den Elzen, P., Zajonc, D.M., Wilson, I.A., Brenner, M.B.: **CD1 assembly and the formation of CD1-antigen complexes.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:88–94.

Jayawardena-Wolf, J., and Bendelac, A.: **CD1 and lipid antigens: intracellular pathways for antigen presentation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:109.

Moody, D.B., and Besra, G.S.: **Glycolipid targets of CD1-mediated T-cell responses.** *Immunology* 2001, **104**:243–251.

Moody, D.B., and Porcelli, S.A.: **CD1 trafficking: invariant chain gives a new twist to the tale.** *Immunity* 2001, **15**:861–865.

Moody, D.B., and Porcelli, S.A.: **Intracellular pathways of CD1 antigen presentation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:11–22.

PARTE III

Desarrollo de repertorios de receptores de linfocitos maduros

Capítulo 6 **Señalización por medio de receptores del sistema inmunitario**
Principios generales de la transducción de señales
Señalización de los receptores de antígenos y activación de linfocitos
Otros receptores y vías de señalización

Capítulo 7 **Desarrollo y supervivencia de linfocitos**
Desarrollo de linfocitos B
Desarrollo de células T en el timo
Selección positiva y negativa de células T
Supervivencia y maduración de linfocitos en tejidos linfoides periféricos
Tumores linfoides

Señalización por medio de receptores del sistema inmunitario

6

El sistema inmunitario detecta cambios específicos en el ambiente extracelular, los cuales activan sus células. Las células se comunican con su ambiente mediante diversos receptores de superficie celular que reconocen moléculas presentes en el ambiente extracelular y se unen a ellas. Aunque históricamente los receptores de antígenos de los linfocitos fueron los mejor estudiados, en la actualidad se comprende bien el funcionamiento de una amplia variedad de otros receptores linfocitarios y de otras células del sistema inmunitario. El tema principal de este capítulo son las señales intracelulares generadas por estos receptores y la manera en que alteran la conducta de las células.

El desafío que enfrentan todas las células que responden a estímulos externos es la forma en la que el reconocimiento de un estímulo puede provocar cambios dentro de la célula. Todas las señales extracelulares que se consideran en este capítulo se reciben en la superficie externa de la célula y se transmiten a través de la membrana plasmática por medio de proteínas receptoras transmembrana, que son fundamentales en la conversión de la información del exterior de la célula en un evento bioquímico intracelular. Una vez dentro de la célula, la señal se transmite a lo largo de **vías de señalización intracelulares** compuestas de proteínas que interactúan entre sí de diversas maneras. La señal se convierte en formas bioquímicas diferentes (proceso conocido como **transducción de señales)**, se distribuye a diferentes sitios de la célula y se mantiene y amplifica a medida que procede hacia sus destinos. En las vías de señalización que se consideran en este capítulo, el destino final de casi todas las señales es el núcleo y la respuesta celular primaria es la alteración de la expresión génica: esto permite a su vez la síntesis de nuevas proteínas (como citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión celular y otras proteínas de la superficie de las células) y eventos celulares (como división, diferenciación y en algunos casos, muerte).

En la primera parte de este capítulo se comentan algunos principios generales de la señalización intracelular. Luego se resumen las vías que participan en la activación de un linfocito indiferenciado cuando encuentra su antígeno específico. Además de las señales que un linfocito recibe por medio de sus receptores y de sus correceptores de antígenos, se comenta brevemente la señalización coestimuladora que se necesita para activar células T y, en la mayoría de los casos, células B, ambas indiferenciadas. En la última parte del capítulo se estudia una selección de otras vías de señalización usadas por células del sistema inmunitario, incluso las de los receptores de citocina, las de los receptores tipo Toll y las de los receptores de muerte que estimulan la apoptosis.

Principios generales de la transducción de señales

En esta parte del capítulo se revisan brevemente algunos principios generales de la acción de los receptores y de la transducción de señales que son comunes en muchas de las vías aquí comentadas. Se empieza por los receptores de superficie celular mediante los cuales las células reciben señales extracelulares.

6-1 Los receptores transmembrana convierten señales extracelulares en eventos bioquímicos intracelulares

Todos los receptores de superficie celular cuya función es emitir señales son proteínas transmembrana o forman parte de complejos proteínicos que conectan el exterior con el interior de la célula. Diferentes clases de receptores transducen señales extracelulares de diversos modos: un tema común en los receptores que se consideran en este capítulo es que la unión a ligandos provoca la iniciación de una actividad enzimática. Las enzimas relacionadas con mayor frecuencia con la activación de receptores son las **proteincinasas**. Este grupo amplio de enzimas cataliza la fijación covalente de un grupo fosfato a una proteína en el proceso reversible conocido como **fosforilación de proteínas**. Las proteincinasas relacionadas con receptores por lo general son inactivas, pero cuando un ligando se une a la parte extracelular del receptor, se activan y transmiten la señal al fosforilar y activar otras moléculas emisoras de señales dentro de la célula.

En los animales, las proteincinasas fosforilan proteínas en tres aminoácidos (tirosina, serina y treonina). Casi todos los receptores enlazados a enzima que se comentan en detalle en este capítulo activan **proteincinasas específicas de tirosina**. Las tirosincinasas son específicas para residuos de tirosina, mientras que las cinasas de serina/treonina fosforilan residuos de serina y de treonina. En general, la fosforilación de los residuos de tirosina de las proteínas es una modificación mucho más rara que la fosforilación de serina/treonina, y se encuentra principalmente en vías de señalización.

En un grupo grande de receptores, la actividad de cinasa es una parte intrínseca de la porción citoplásmica del receptor (fig. 6-1, panel superior). Las tirosincinasas de receptores de este tipo incluyen aquellas para muchos factores de crecimiento; los receptores de linfocitos de este tipo incluyen a los Kit y a los FLT3, que se expresan sobre linfocitos en desarrollo y que se discuten en el capítulo 7. El receptor del factor transformador de crecimiento β (TGF-β), una citocina producida por células T_H2 activadas, es un receptor de cinasa de serina/treonina.

Una clase de receptores que carecen de actividad enzimática intrínseca por sí mismos, pero cuyas colas citoplásmicas están asociadas de manera no covalente con una tirosincinasa citoplásmica, es aún más importante para la función de linfocitos maduros. La unión del ligando al dominio extracelular de estos receptores activa la enzima relacionada, que lleva a cabo la función de transducción de señal del receptor (fig. 6-1, panel inferior). Los receptores de antígenos y muchos receptores de citocina son de este tipo.

Estas dos clases de receptores se activan cuando la unión al ligando causa la dimerización o la agrupación de moléculas receptoras individuales, lo que junta las cinasas asociadas. La agrupación activa a las enzimas, que después fosforilan las colas del receptor u otras proteínas asociadas a él. Este evento de fosforilación es la señal intracelular inicial generada por la unión al ligando.

La función de las proteincinasas en la señalización celular no está confinada a la activación de receptores, y se encuentran en muchas etapas diferentes de las vías de señalización intracelular. Por ejemplo, a menudo actúan en el paso final de la vía para activar la maquinaria de respuesta de la célula. Las proteincinasas figuran en su mayor parte en la señalización celular porque la fosforilación y la desfosforilación (la eliminación de un grupo fosfato) son los medios para regular la actividad de muchos factores de transcripción, enzimas y otras proteínas. La fosforilación genera sitios sobre proteínas a los cuales pueden unirse otras proteí-

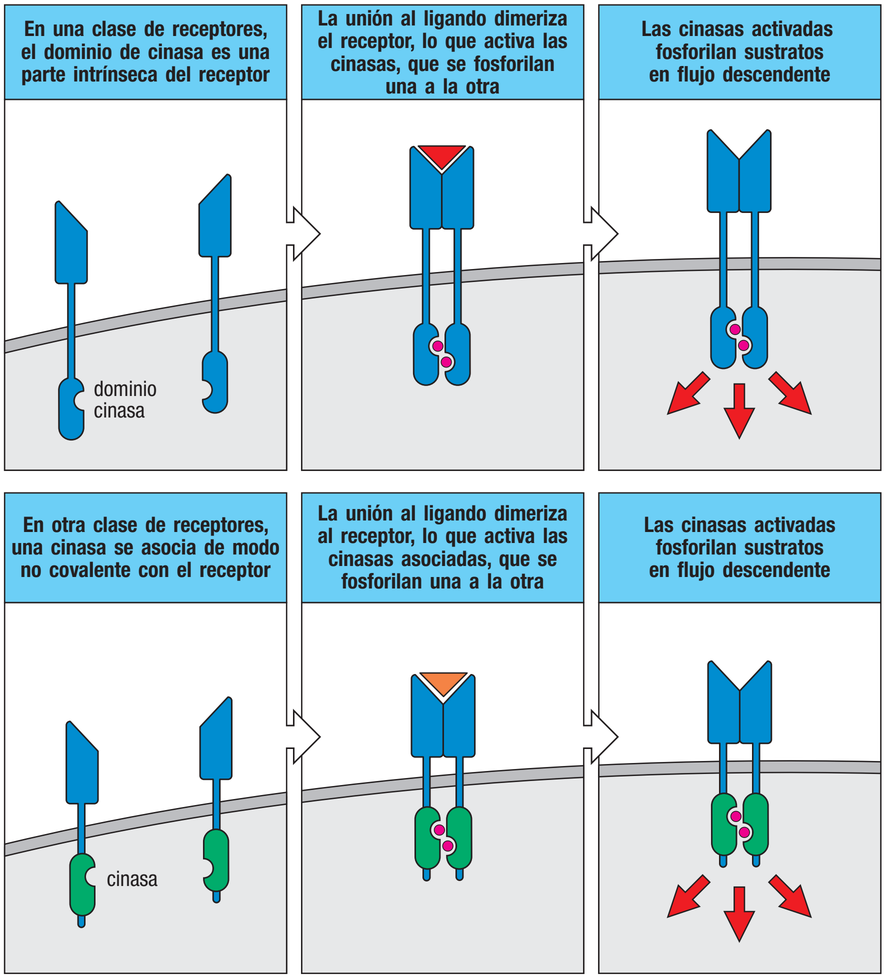

En una clase de receptores, el dominio de cinasa es una parte intrínseca del receptor
La unión al ligando dimeriza el receptor, lo que activa las cinasas, que se fosforilan una a la otra
Las cinasas activadas fosforilan sustratos en flujo descendente
dominio cinasa
En otra clase de receptores, una cinasa se asocia de modo no covalente con el receptor
La unión al ligando dimeriza al receptor, lo que activa las cinasas asociadas, que se fosforilan una a la otra
Las cinasas activadas fosforilan sustratos en flujo descendente
cinasa

Fig. 6-1. En el sistema inmunitario se usan dos tipos de receptores que emiten señales por medio de proteincinasas. En estos dos receptores, la información de que un ligando se ha unido a la porción extracelular se convierte en la estimulación de la actividad de proteincinasa sobre el lado citoplásmico de la membrana. En una clase de receptor (paneles superiores), la actividad de cinasa forma parte del receptor mismo. La unión al ligando da por resultado la agrupación del receptor, la iniciación de la actividad catalítica y la fosforilación consiguiente de las colas del receptor y de otros sustratos, que transmiten la señal. En la segunda clase de receptores (paneles inferiores), el receptor en sí carece de actividad enzimática. En cambio, las enzimas en el citoplasma se relacionan de modo constitutivo con la porción citoplásmica del receptor o son inducidas para asociarse con él después de que el ligando se ha unido a la parte extracelular del receptor. Después la dimerización o la agrupación del receptor activa a la enzima asociada. En todos los receptores de estos tipos que se mencionan en este capítulo, la enzima es tirosincinasa.

nas emisoras de señales, lo cual es igual de importante para el funcionamiento de las vías de señalización.

Los grupos fosfato se eliminan de las proteínas mediante una clase grande de enzimas llamadas **proteinfosfatasas** (fig. 6-8). Diferentes clases de proteinfosfatasas eliminan fosfatos de fosfotirosina o de fosfoserina/fosfotreonina. La desfosforilación específica por fosfatasas es un importante medio para regular vías de señalización al restablecer el estado original de una proteína y, así, desactivar la señalización.

6-2 La transducción de señal intracelular a menudo ocurre en grandes complejos multiproteínicos de señalización

La transducción de señales por medio de receptores transmembrana informa al interior de la célula que el receptor ha encontrado su ligando. Éste es sólo el primer paso de un proceso de múltiples etapas. Se inicia una cascada de señalización intracelular que dirige las diversas respuestas bioquímicas que caracterizan una respuesta celular específica. Las vías de señalización intracelular que parten de receptores se componen de series de proteínas que interactúan entre sí para transmitir las señales. El conjunto de las actividades enzimáticas específicas ensambladas en un complejo de múltiples proteínas determina el carácter específico de la respuesta. Ciertas vías incluyen algunas, mas no todas, de las mismas enzimas, lo que permite la construcción de sistemas de transducción de señales diferentes a partir de un número relativamente limitado de módulos comunes.

Fig. 6-2. Las proteínas de señalización interactúan entre sí y con moléculas emisoras de señales lipídicas mediante dominios modulares de proteína. Se enlistan algunos de los dominios de proteína más frecuentes usados por proteínas de señalización del sistema inmunitario, junto con algunas proteínas que contienen los dominios que se mencionan en este capítulo o en otras secciones del libro, y la clase general de ligando al que se unen. En la columna de la derecha se listan ejemplos específicos de un motivo de proteína unido (en código de aminoácido de una sola letra) o, para los dominios de unión a fosfoinosítido, el fosfoinosítido particular a la cual se unen. PI3K, PI-3-cinasa. Todos estos dominios también se usan en muchas otras vías de señalización no inmunitarias.

Dominio proteínico	Se encuentra en	Clase de ligando	Ejemplo de ligando
SH2	Lck, ZAP-70, Fyn, Src, Grb2, PLC-γ, STAT, Cbl, Btk, Itk, SHIP, Vav, SAP, PI3K	fosfotirosina	pYXXZ
SH3	Lck, Fyn, Src, Grb2, Btk, Itk, Tec, Fyb, Nck, GADS	prolina	PXXP
PH	Tec, PLC-γ, Akt, Btk, Itk, SOS	fosfoinosítidos	PIP$_3$
PX	P40^{phox}, P47^{phox}, PLD	fosfoinosítidos	PIP$_2$
PDZ	CARMA1	extremos C de proteínas	IESDV, VETDV

El ensamblaje de grandes complejos de señalización involucra interacciones específicas que implican diversos **dominios de interacción proteínica** (fig. 6-2). En las vías que se consideran en este capítulo, el mecanismo de mayor importancia que fundamenta la formación de complejos de señalización es la fosforilación específica de residuos de tirosina de las proteínas. Las fosfotirosinas son sitios de unión para diversos dominios proteínicos, de los cuales el más importante en las vías que se considerarán es el dominio **SH2 (dominio de homología Src 2)**. Los dominios SH2 se encuentran en una amplia variedad de proteínas de señalización intracelular, donde se relacionan con muchos tipos diferentes de dominios enzimáticos o con otros dominios funcionales. Los dominios SH2 se unen a la fosfotirosina de un modo específico de secuencia; reconocen la tirosina fosforilada (pY) y, en general, al aminoácido ubicado a tres posiciones de distancia (pYXXZ, donde X es cualquier aminoácido y Z es un aminoácido específico).

En vías que parten de receptores relacionados con tirosincinasa, se usan **proteínas de andamiaje** y **proteínas adaptadoras** para ensamblar complejos de señalización de múltiples proteínas. Los andamios y los adaptadores carecen de actividad enzimática; su función es reclutar otras proteínas en un complejo de señalización para que puedan interactuar entre sí. Las de andamiaje son proteínas de mayor tamaño cuyos residuos de tirosina pueden fosforilarse en múltiples sitios y así ser capaces de reclutar muchas proteínas diferentes (fig. 6-3, panel superior). Al determinar cuáles proteínas se reclutan en una vía, los andamios pueden definir las características de una respuesta de señalización particular. Esta función de la fosforilación de tirosina en la generación de sitios de unión puede explicar por qué se usa con tanta frecuencia en vías de señalización.

Los adaptadores son proteínas de menor tamaño, por lo general con no más de dos o tres dominios, cuya función es enlazar dos proteínas. Por ejemplo, la proteína adaptadora Grb2 se une a un residuo de fosfotirosina sobre un receptor o andamio mediante un dominio SH2 y a otra proteína de señalización, SOS, que contiene motivos con alto contenido de prolina, por medio de sus dominios de unión SH3 (fig. 6-3, panel inferior). De este modo, Grb2 funciona como un adaptador para enlazar la fosforilación de tirosina de un receptor a la siguiente etapa de señalización.

6-3 La activación de algunos receptores genera moléculas pequeñas que actúan como segundos mensajeros

Después de que se ha generado una señal intracelular inicial, la información se transmite a las dianas intracelulares que llevarán a cabo la respuesta celular apropiada. En muchos casos, la vía de señalización involucra la activación de enzimas que producen mediadores bioquímicos de moléculas pequeñas conocidos como

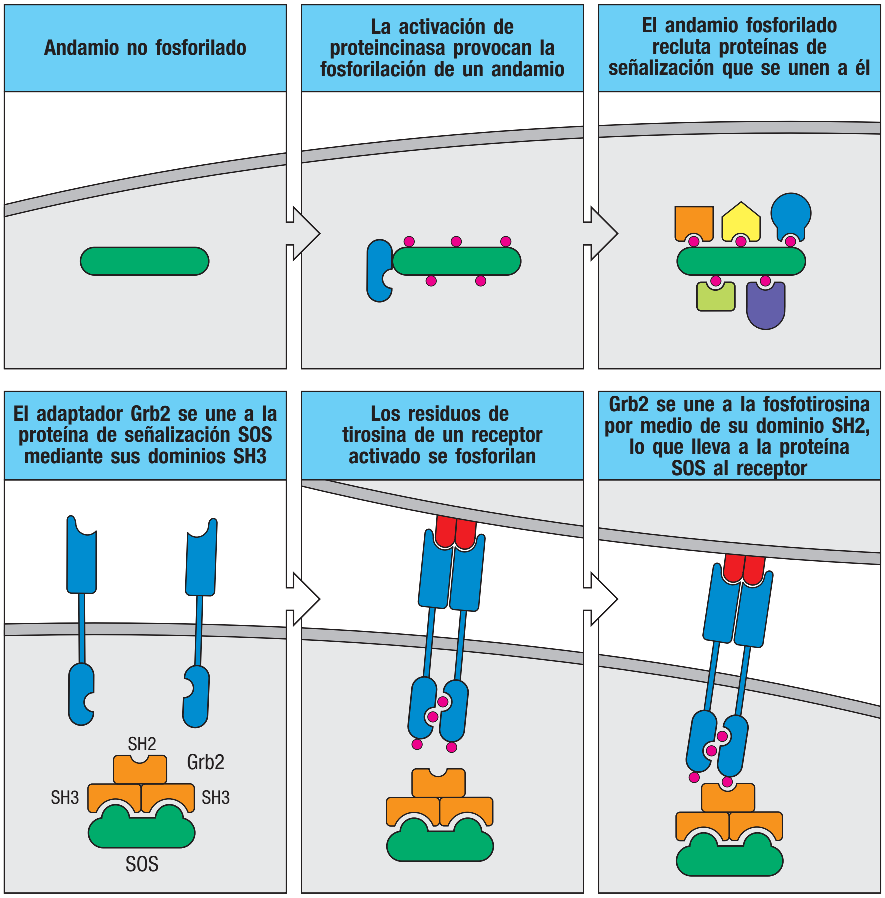

Andamio no fosforilado
La activación de proteincinasa provocan la fosforilación de un andamio
El andamio fosforilado recluta proteínas de señalización que se unen a él
El adaptador Grb2 se une a la proteína de señalización SOS mediante sus dominios SH3
Los residuos de tirosina de un receptor activado se fosforilan
Grb2 se une a la fosfotirosina por medio de su dominio SH2, lo que lleva a la proteína SOS al receptor
SH2
Grb2
SH3
SH3
SOS

Fig. 6-3. El ensamblaje de complejos de señalización está mediado por proteínas de andamiaje y adaptadoras. El ensamblaje de complejos de señalización es un aspecto importante de la transducción de señales. Esto a menudo se logra por medio de proteínas de andamiaje y adaptadoras. Los andamios funcionan para unir muchas diferentes proteínas de señalización (panel superior). En general tienen muchos sitios potenciales de fosforilación de tirosina que, después de la adición de grupos fosfato, pueden reclutar muchas proteínas diferentes que contienen dominios SH2. Las características de la respuesta de señalización están determinadas por el conjunto de proteínas que recluta. Una proteína adaptadora funciona para unir dos proteínas diferentes (panel inferior). Grb2, la proteína adaptadora mostrada aquí, contiene dos dominios SH3 y un dominio SH2. Con los dominios SH3 puede, por ejemplo, unirse a sitios con alto contenido de prolina sobre la molécula emisora de señales SOS (véase más adelante en este capítulo). La activación y la fosforilación de tirosina de un receptor generan un sitio de unión para el dominio SH2 de Grb2, lo que da por resultado el reclutamiento de SOS en el receptor activado.

segundos mensajeros (fig. 6-4). Estos mediadores pueden difundirse en toda la célula, lo que permite que la señal active diversas proteínas diana. También son un medio para amplificar la señal inicial, dado que una molécula de enzima activada puede producir cientos de moléculas de segundos mensajeros. Los segundos mensajeros generados por los receptores de señalización mediante tirosincinasas son iones de calcio (Ca^{2+}) y diversos lípidos de membrana. Aunque estos últimos están confinados en las membranas, pueden moverse dentro de ellas. La unión de un segundo mensajero a su proteína diana por lo general induce un cambio conformacional que permite que se active la proteína.

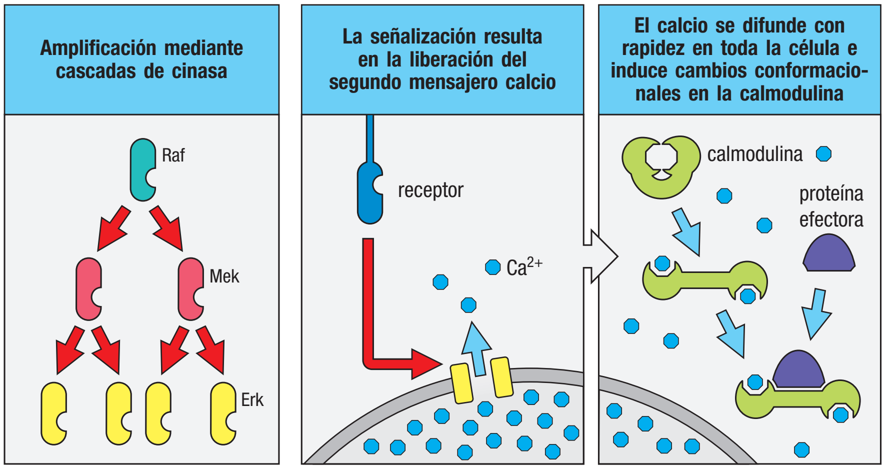

Amplificación mediante cascadas de cinasa
La señalización resulta en la liberación del segundo mensajero calcio
El calcio se difunde con rapidez en toda la célula e induce cambios conformacionales en la calmodulina
Raf
Mek
Erk
receptor
Ca2+
calmodulina
proteína efectora

Fig. 6-4. Las vías de señalización amplifican la señal inicial. La amplificación de la señal inicial es un elemento importante en casi todas las vías de transducción de señales. Un medio de amplificación es una cascada de cinasa (panel izquierdo) en la cual las proteincinasas se fosforilan y activan sucesivamente una a la otra. En este ejemplo, tomado de una cascada de cinasa de uso frecuente, la activación de la cinasa Raf resulta en la fosforilación y la activación de una segunda cinasa, Mek, que fosforila aun a otra cinasa, Erk. Dado que cada cinasa puede fosforilar muchas moléculas de sustrato diferentes, la señal se amplifica en cada paso, lo que da por resultado una enorme amplificación de la señal inicial. Otro método de amplificación de señal es la generación de segundos mensajeros (paneles derechos). En el ejemplo ilustrado aquí, la señalización provoca la liberación del segundo mensajero calcio (Ca^{2+}) desde reservas intracelulares o su flujo hacia adentro desde el ambiente extracelular. El gran número de iones de Ca^{2+} puede activar en potencia muchas moléculas emisoras de señal en flujo descendente, como la proteína de unión al calcio calmodulina. La unión al calcio induce un cambio conformacional en la calmodulina, que le permite unirse a diversas proteínas efectoras y regularlas.

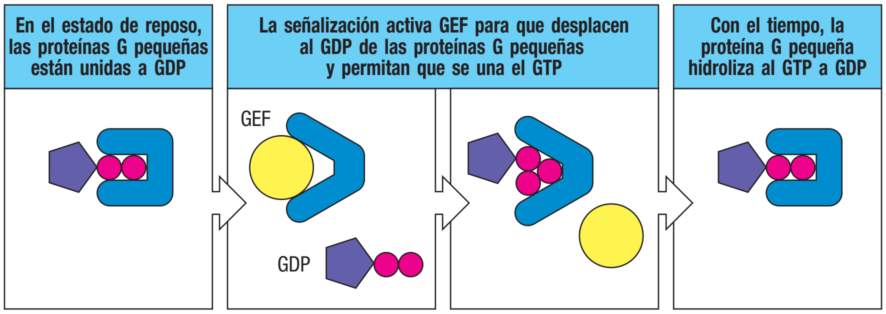

En el estado de reposo, las proteínas G pequeñas están unidas a GDP
La señalización activa GEF para que desplacen al GDP de las proteínas G pequeñas y permitan que se una el GTP
Con el tiempo, la proteína G pequeña hidroliza al GTP a GDP
GEF
GDP

Fig. 6-5. Las proteínas G pequeñas cambian de estado inactivo a estado activo por factores de intercambio de nucleótido de guanina y por la unión de GTP. La Ras es una pequeña proteína de unión a GTP con actividad de GTPasa intrínseca. En su estado en reposo, Ras está unida a GDP. La señalización de receptor activa factores de intercambio de guanina (GEF), que pueden unirse a proteínas G pequeñas como Ras y desplazar GDP, lo que permite que el GTP se una en su lugar (paneles centrales). La forma de Ras unida a GTP luego puede unirse a un gran número de efectores, y reclutarlos en la membrana. Con el tiempo, la actividad de GTPasa intrínseca de Ras originará la hidrólisis de GTP a GDP. Las proteínas activadoras de GTPasa (GAP) pueden acelerar la hidrólisis de GTP a GDP, lo que desactiva la señal con mayor rapidez.

6-4 Las proteínas G pequeñas actúan como interruptores moleculares en muchas vías de señalización

Una familia de proteínas de unión a GTP monoméricas, conocida como las **proteínas G pequeñas** o **GTPasas pequeñas**, son componentes clave de varias vías de señalización que parten de receptores relacionados con tirosincinasa. Las proteínas G pequeñas de mayor importancia en la señalización linfocitaria son las de la **familia Ras**, que incluye Ras, Rac, Rho y Cdc42. Ras participa en numerosas vías que inducen la proliferación celular. Las mutaciones que fijan a Ras en su estado activo figuran entre las mutaciones más frecuentes que se encuentran en los cánceres. Rac, Rho y Cdc42 controlan cambios del citoesqueleto de actina de una célula, y este aspecto de la señalización de los receptores de célula T se estudia en el capítulo 8, puesto que es crucial para la función de células T efectoras.

Las proteínas G pequeñas existen en dos estados, dependiendo de si están unidas a GTP o a GDP. La forma unida a GDP es inactiva, pero se convierte en la forma activa por medio del intercambio de GDP por GTP, una reacción mediada por proteínas conocidas como **factores de intercambio de nucleótido de guanina** (**GEF**; fig. 6-5). La unión de GTP origina un cambio conformacional en la proteína G que permite que se enlace a una amplia variedad de dianas. Por lo tanto, la unión de GTP funciona como un interruptor.

La forma unida a GTP no permanece activa todo el tiempo, sino que se convierte con rapidez en la forma unida a GDP inactiva por la actividad de GTPasa intrínseca en la proteína G, que elimina un grupo fosfato del GTP unido. Esta reacción se acelera por cofactores reguladores conocidos como **proteínas activadoras de GTPasa (GAP)**. De este modo, las proteínas G por lo general están presentes en el estado unido a GDP inactivo y sólo se activan de manera transitoria en respuesta a una señal proveniente de un receptor activado.

Los GEF son la clave para la activación de las proteínas G y se reclutan en el sitio de activación del receptor en la membrana celular al unirse a proteínas adaptadoras. Una vez reclutados, pueden activar a la Ras o a otras proteínas G pequeñas, que se localizan en la superficie interna de la membrana plasmática mediante ácidos grasos que se fijan a la proteína G después de la traducción. Así, las proteínas G actúan como interruptores moleculares; se encienden cuando un receptor de superficie celular se activa y luego se apagan de modo automático. Cada proteína G tiene sus propios GEF y GAP específicos, lo que ayuda a conferir especificidad a la vía.

Otro tipo de proteína G es el grupo de proteínas G heterotriméricas de mayor tamaño que se asocian con una clase de receptores llamados receptores acoplados a proteína G, los cuales se comentan más adelante en este capítulo.

6-5 Las proteínas de señalización se fijan en la membrana por medio de diversos mecanismos

Un paso importante en la señalización por receptores transmembrana es el reclutamiento de proteínas emisoras de señales intracelulares en la membrana plasmática. Como se ha observado, un mecanismo de reclutamiento puede ser la fosforilación de tirosina del receptor en sí (o de una proteína de andamiaje relacio-

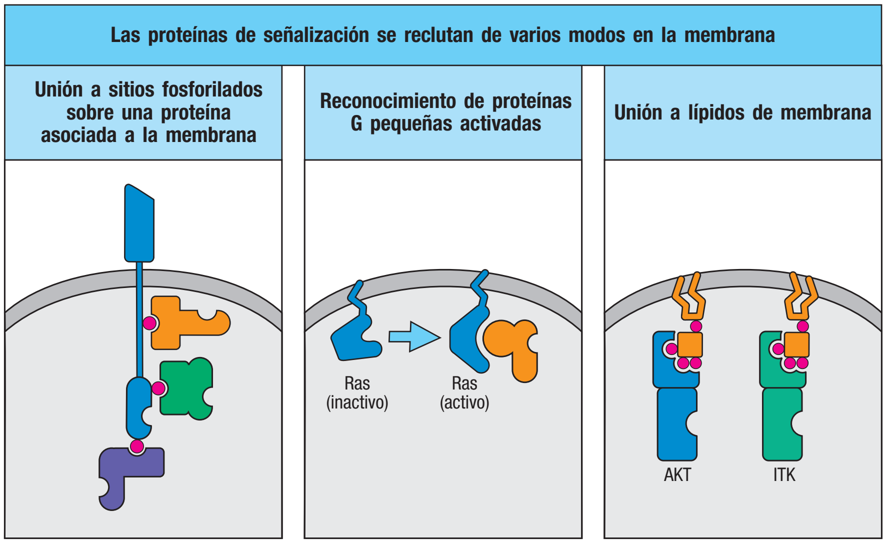

Las proteínas de señalización se reclutan de varios modos en la membrana
Unión a sitios fosforilados sobre una proteína asociada a la membrana
Reconocimiento de proteínas G pequeñas activadas
Unión a lípidos de membrana
Ras (inactivo)
Ras (activo)
AKT
ITK

Fig. 6-6. Las proteínas de señalización pueden reclutarse en la membrana de diversas maneras. Puesto que el receptor activado por lo general se localiza en la membrana plasmática, un aspecto importante de la señalización intracelular es el reclutamiento de proteínas emisoras de señales en la membrana. La fosforilación de tirosinas de proteínas relacionadas con la membrana, como el receptor mismo, reclutará proteínas de unión a fosfotirosina (panel izquierdo). Proteínas G pequeñas como Ras pueden asociarse a la membrana mediante enlaces lipídicos y cuando se activan tienen la capacidad de unirse a una amplia variedad de proteínas de señalización (panel central). Las proteínas de señalización también se reclutan en la membrana por medio de la unión a moléculas emisoras de señal lipídicas que se generan en la membrana como resultado de la activación del receptor. En este ejemplo, la activación de la enzima modificadora de lípidos PI-3-cinasa (PI3K) en la membrana origina la producción localizada del lípido de membrana PIP$_3$ mediante la fosforilación de PIP$_2$. Las proteínas de señalización, como la cinasa Akt o la cinasa ITK, tienen dominios PH o PX (fig.6-2) que se unen al PIP$_3$. De este modo, la producción de lípidos como PIP$_3$ recluta moléculas de señalización en la membrana.

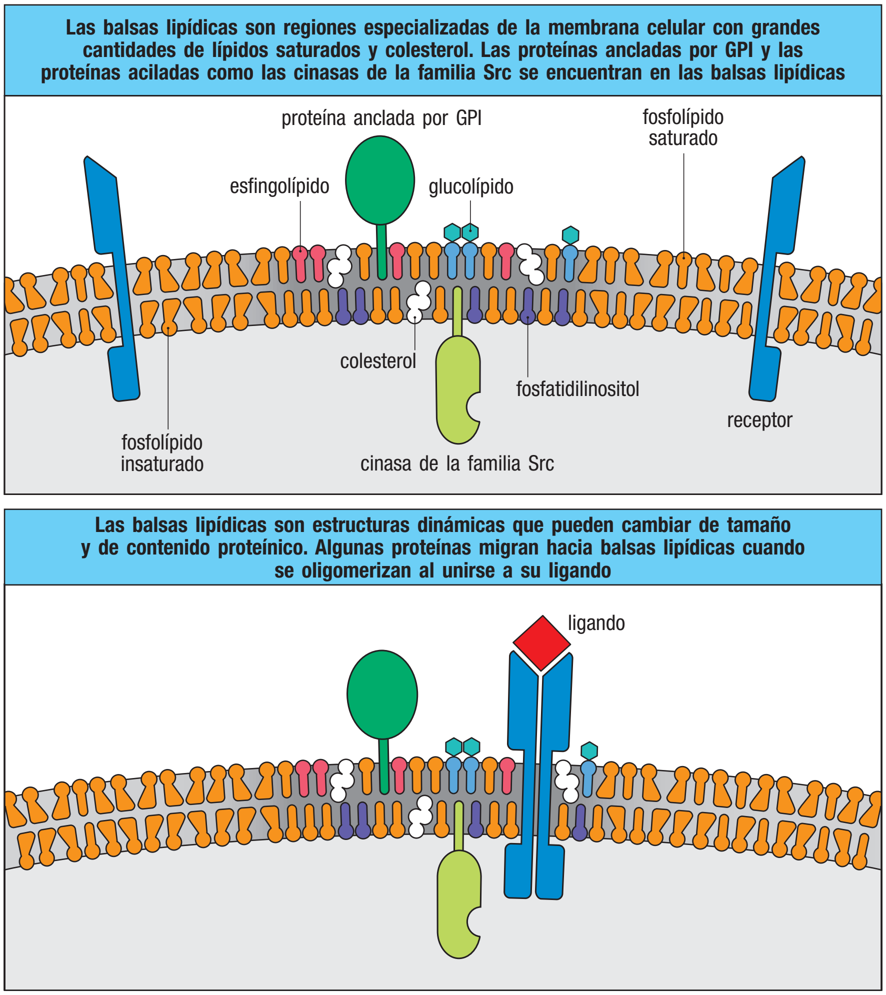
nada) y la fijación subsiguiente de proteínas de señalización con dominios SH2 al receptor (fig. 6-6). Otro mecanismo es la activación de proteínas G pequeñas asociadas a la membrana, que entonces pueden fijar a ella moléculas señalizadoras.

Un tercer medio de reclutamiento es la producción local de lípidos de membrana modificados como resultado de la activación del receptor. Estos lípidos se producen por fosforilación del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol mediante enzimas conocidas como **fosfatidilinositolcinasas**, que se activan por señalización de receptores. El grupo principal inositol del fosfatidilinositol es un anillo de azúcar que puede fosforilarse en un solo sitio o en múltiples posiciones para generar una amplia variedad de derivados. Los más importantes aquí son el fosfatidilinositol-3,4-difosfato (PIP$_2$) y el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP$_3$), que se genera a partir de PIP$_2$ mediante la enzima **fosfatidilinositol-3-cinasa (PI-3-cinasa)** (fig. 6-6). La PI-3-cinasa se fija en la membrana por medio de la interacción de su dominio SH2 con una cola de receptor con tirosina(s) fosforilada(s). Los fosfoinosítidos de membrana se producen con rapidez después de la activación de los receptores y su vida es breve, lo que hace que sean moléculas de señalización ideales. El PIP$_3$ es reconocido de modo específico por proteínas que contienen un dominio de homología de pleckstrina (PH) o un dominio PX (fig. 6-2) y una de sus funciones es reclutar dichas proteínas en la membrana.

6-6 Las proteínas de transducción de señales están organizadas en la membrana plasmática en estructuras llamadas balsas lipídicas

Evidencias recientes sugieren que el reclutamiento de proteínas de señalización en la membrana plasmática también puede estar regulado por su composición lipídica. En células eucariotas, diferentes tipos de lípidos se segregan en la membrana para formar estructuras conocidas como microdominios enriquecidos con glucolípidos (GEM), dominios con alto contenido de glucolípidos insolubles en detergentes (DIG) o, más simplemente, **balsas lipídicas** (fig. 6-7). Estas últimas son áreas pequeñas con alto contenido de colesterol, ubicadas en la membrana celular, que originalmente se descubrieron por su resistencia a la solubilización con detergentes suaves. Poseen grandes cantidades de lípidos particulares, notablemente esfingolípidos y colesterol, lo cual sugiere que su segregación se basa en las diferencias de las propiedades biofísicas de los lípidos, como una separación de fase. En la mayoría de las células, las balsas lipídicas pueden constituir del 25 al 50% de la membrana plasmática total. Se cree que son estructuras dinámicas que pueden cambiar de tamaño y cuya composición proteínica se modifica de forma constante.

El interés por las balsas lipídicas fue estimulado al inicio por el hallazgo de su alto contenido de ciertas proteínas de señalización, lo cual sugiere que podrían ser



Las balsas lipídicas son regiones especializadas de la membrana celular con grandes cantidades de lípidos saturados y colesterol. Las proteínas ancladas por GPI y las proteínas aciladas como las cinasas de la familia Src se encuentran en las balsas lipídicas

Las balsas lipídicas son estructuras dinámicas que pueden cambiar de tamaño y de contenido proteínico. Algunas proteínas migran hacia balsas lipídicas cuando se oligomerizan al unirse a su ligando

Fig. 6-7. Las moléculas de señalización se asocian con regiones especializadas de la membrana llamadas balsas lipídicas. Las membranas celulares contienen una mezcla de diferentes fosfolípidos que contienen cadenas de ácidos grasos saturados e insaturados (panel superior). Diferencias físicas intrínsecas entre lípidos y proteínas que se asocian de preferencia con diferentes lípidos causan la generación de dominios de membrana especializados. Dado que los fosfolípidos saturados pueden empacarse de manera más estrecha, las regiones de la membrana enriquecidas con fosfolípidos saturados son más rígidas que las que tienen fosfolípidos más insaturados. Dichas regiones también contienen una proporción más alta de colesterol que el resto de la membrana, lo que también aumenta su rigidez. Estos microdominios de membrana especializados se llaman “balsas de membrana” o “balsas lipídicas”, por su composición especializada. Están enriquecidas con otros lípidos saturados como esfingolípidos y glucolípidos; éstos se restringen a la superficie externa de la membrana. El fosfolípido fosfatidilinositol se encuentra en alta concentración en la monocapa interna de la bicapa de estas balsas lipídicas. Diversas proteínas se asocian con balsas lipídicas, como las ancladas por GPI y las proteínas intracelulares que tienen ciertas modificaciones acilo como las cinasas de la familia Src enlazadas a palmitoílo. Otras proteínas pueden migrar hacia las balsas. Los receptores que se encuentran fuera de éstas pueden migrar hacia ellas una vez que el receptor se ha oligomerizado mediante la unión al ligando (panel inferior).

los sitios de la membrana donde ocurre la mayor parte de la emisión de señales. Una posibilidad es que los receptores se muevan hacia las balsas lipídicas para facilitar su interacción con proteínas de señalización importantes. Muchas proteínas de las balsas lipídicas tienen agregados de lípidos, lo que sugiere que su enriquecimiento en balsas lipídicas se debe a la asociación de estos lípidos con aquellos particulares de la membrana. Proteínas como Thy-1, que está anclada en la membrana plasmática por medio de glucosilfosfatidilinositol (GPI), se encuentran de preferencia en las balsas lipídicas, al igual que las proteínas modificadas con ácidos grasos como palmitato. De cualquier modo, ninguna de éstas se asocia de manera exclusiva con las balsas, dado que también se encuentran en otras regiones de la membrana.

6-7 La degradación proteínica tiene una función importante en la terminación de las respuestas de señalización

Los mecanismos para iniciar la señalización son igual de importantes que los que la suspenden. La señalización termina con mayor frecuencia por la degradación de proteínas dirigida o mediante la desfosforilación de proteínas de señalización por medio de fosfatasas de proteínas (fig. 6-8). Las proteínas son establecidas con mayor frecuencia como dianas para destrucción por medio de la fijación covalente de una o de más moléculas de la proteína pequeña **ubiquitina**. Ésta se fija a residuos de lisina en proteínas diana mediante enzimas conocidas como ligasas de ubiquitina, que también determinan la especificidad de sustrato de la reacción. Una ligasa de ubiquitina importante en inmunología es **Cbl**, que selecciona sus dianas por medio de su dominio SH2. De este modo, Cbl puede unirse a dia-

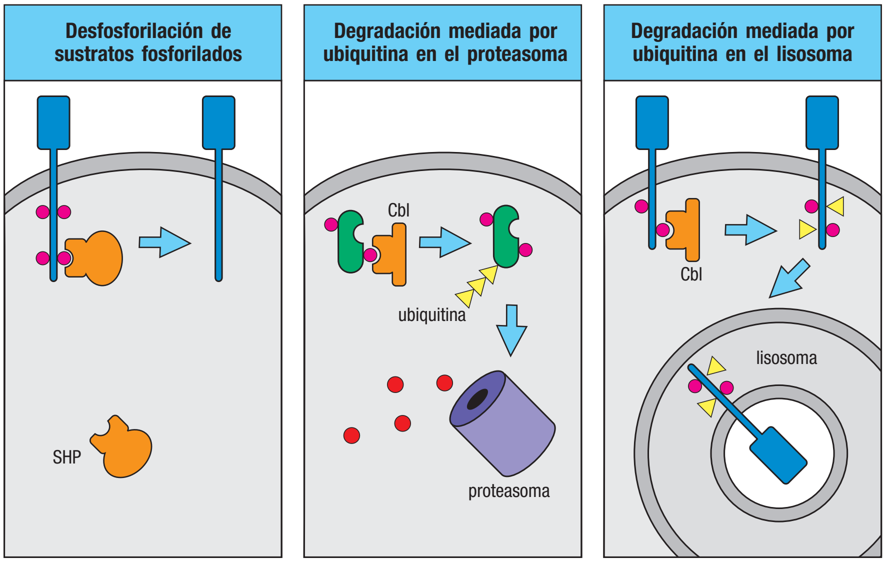

Desfosforilación de sustratos fosforilados
SHP
Degradación mediada por ubiquitina en el proteasoma
Cbl
ubiquitina
proteasoma
Degradación mediada por ubiquitina en el lisosoma
Cbl
lisosoma

Fig. 6-8. La señalización se debe desactivar y activar. La incapacidad para terminar una vía de señalización puede provocar enfermedades graves, como autoinmunidad o cáncer. Puesto que una proporción importante de eventos de señalización depende de la fosforilación de proteínas, las proteinfosfatasas (como la SHP) tienen una participación importante en la desactivación de las vías de señalización (panel izquierdo). Otro mecanismo frecuente para terminar la señalización es la degradación regulada de proteínas (paneles central y derecho). Las proteínas fosforiladas reclutan ligasas de ubiquitina, como Cbl, que añaden la proteína pequeña ubiquitina a proteínas, lo que las establece como dianas para la degradación. Por medio de la ubiquitinación, las proteínas citoplásmicas son establecidas como blanco para destrucción en el proteasoma (panel central). Los receptores de membrana que quedan ubiquitinados se internalizan y se transportan a los lisosoma para ser destruidos (panel derecho).

nas específicas con tirosinas fosforiladas, lo que hace que queden ubiquitinadas. A continuación las proteínas que reconocen la ubiquitina dirigen a las proteínas ubiquitinadas a las vías de degradación. Las proteínas de membrana marcadas con ubiquitina, como los receptores, se degradan en los lisosomas. El marcado de proteínas citosólicas con ubiquitina las dirige al proteasoma (fig. 6-8).

Resumen

Los receptores de superficie celular sirven como el límite de la interacción de una célula con su ambiente; detectan eventos extracelulares y los convierten en señales bioquímicas para la célula. Puesto que la mayor parte de los receptores se asienta en la membrana plasmática, un paso crucial en la transducción de señales extracelulares al interior de la célula es el reclutamiento de proteínas intracelulares en la membrana y cambios en la composición de la membrana que rodea al receptor. Una vez dentro de la célula, la señal se transmite mediante proteínas intracelulares, que a menudo forman grandes complejos de múltiples proteínas; la composición específica del complejo determina las características de la respuesta de señalización. La formación de complejos de señalización está mediada por la amplia variedad de dominios de interacción que se encuentran en las proteínas. En muchos casos, la señal se amplifica dentro de la célula por medio de la producción enzimática de moléculas pequeñas que actúan como intermediarios de señalización llamadas segundos mensajeros. El final de la señalización implica la desfosforilación y la degradación regulada de las proteínas.

Señalización de los receptores de antígenos y activación de los linfocitos

La capacidad de las células T y de las B para reconocer a su antígeno específico, y responder al mismo, es fundamental para la inmunidad adaptativa. Como se expuso en los capítulos 3 y 4, los receptores de antígenos de las células B y de las T están formados por cadenas de unión a antígenos (las cadenas de inmunoglobulinas pesada y ligera en el receptor de célula B y las cadenas TCRα y TCRβ en el receptor de célula T). Estas cadenas variables de unión a antígenos tienen una especificidad extrema por estos últimos; sin embargo, carecen de capacidad de señalización intrínseca. En el complejo antígeno-receptor por completo funcional se relacionan con proteínas accesorias invariables que inician la señalización cuando los recepto-

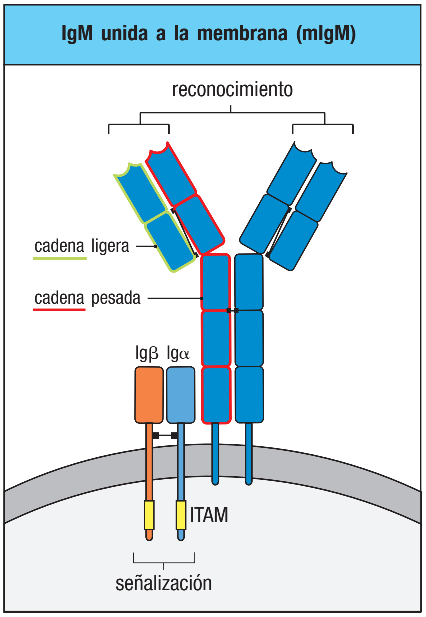


Fig. 6-9. El complejo de receptor de célula B está formado por una inmunoglobulina de superficie celular con una proteína invariable Igα y una Igβ. La inmunoglobulina reconoce el antígeno y se une a él, pero no puede generar por sí misma una señal. Se asocia con moléculas de señalización inespecíficas de antígenos (Igα e Igβ). Cada una de éstas tiene un solo motivo de activación (basado en tirosina) de inmunorreceptores (ITAM), mostrado como un segmento de color amarillo, en sus colas citosólicas que les permite emitir señales cuando el receptor de célula B está ligado al antígeno. Igα e Igβ forman un heterodímero mediante enlaces disulfuro que se asocia con las cadenas pesadas, pero se desconoce cuál se une a la cadena pesada.

res se unen a antígenos extracelulares. El ensamble con estas proteínas accesorias también es esencial para el transporte del receptor hacia la superficie celular. En esta parte del capítulo se describe la estructura de los complejos antígeno-receptor sobre las células B y sobre las T, y las vías de señalización que parten desde ellos.

La unión de un antígeno a un linfocito indiferenciado es insuficiente por sí misma para la activación. Por lo tanto, también se describirá la señalización, desde correceptores y receptores coestimuladores, que ayuda a activar un linfocito indiferenciado.

6-8 Las cadenas variables de los receptores de antígenos se asocian con cadenas accesorias invariables que llevan a cabo la función de señalización del receptor

La porción de unión al antígeno del receptor de célula B carece de función de señalización por sí misma. Sobre la superficie celular, la inmunoglobulina de unión al antígeno se asocia con invariables cadenas proteínicas accesorias, llamadas **Igα** e **Igβ**, que se requieren tanto para su transporte a la superficie como para la función de señalización del receptor de célula B. El complejo proteínico por completo funcional a menudo se conoce como **complejo de receptor de célula B**. Igα e Igβ se asocian con cadenas pesadas de inmunoglobulina destinadas a la membrana celular y permiten su transporte a la superficie de la célula, lo que asegura que sólo estén presentes sobre dicha área complejos de receptor de célula B completamente ensamblados. Igα e Igβ son proteínas de cadena individual compuestas de un dominio parecido a inmunoglobulina amino terminal conectado mediante uno transmembrana a una cola citoplásmica. Forman un heterodímero ligado por un enlace disulfuro que se relaciona de modo no covalente con cada molécula de inmunoglobulina de la superficie. Se cree que el receptor de célula B completo es un complejo de seis cadenas, dos cadenas ligeras idénticas, dos cadenas pesadas iguales, una Igα y una Igβ (fig. 6-9).

Una copia de un motivo de secuencia conservado que se denomina **motivo de activación (basado en tirosina) de inmunorreceptores (ITAM)** está presente en cada cadena Igα e Igβ y es esencial para la capacidad de señalización del receptor. Este motivo también está presente en las cadenas de señalización de los receptores de célula T y en las de los receptores de los linfocitos citolíticos naturales (NK) descritos en el capítulo 2, así como en los receptores de inmunoglobulina (receptores Fc) presentes sobre las células cebadas, los macrófagos, los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos NK. Los ITAM contienen residuos de tirosina que son fosforilados por cinasas asociadas cuando el receptor se une a su ligando, lo que proporciona sitios para el reclutamiento de proteínas emisoras de señal, como se describió antes en este capítulo. Están formados por dos motivos YXXL/I separados por alrededor de seis a nueve aminoácidos, donde Y es tirosina, L es leucina, I es isoleucina y X representa cualquier aminoácido. La secuencia ITAM canónica es ...YXX[L/I]$X_{6\text{-}9}$YXX[L/I]...

En las células T, el heterodímero TCRα:β muy variable (véase el capítulo 4) tampoco basta por sí solo para formar un receptor de superficie celular completo. Cuando se efectuó la transfección de células con cDNA que codificaban las cadenas TCRα y TCRβ, los heterodímeros formados se degradaron y no aparecieron sobre la superficie celular. Esto implicó la necesidad de otras moléculas para que el receptor de célula T se exprese sobre la superficie celular. Estas son las cadenas proteínicas CD3γ, CD3δ y CD3ε, que juntas forman el **complejo CD3**, y la cadena ζ, que está presente como un homodímero con enlace disulfuro. Las proteínas CD3 tienen un dominio extracelular parecido a inmunoglobulina, mientras que la cadena ζ es distinta porque sólo tiene un dominio extracelular corto.

Aunque no se ha establecido en definitiva la estequiometría exacta del **complejo de receptor de célula T**, se cree que la cadena α del receptor interactúa con un dímero CD3δ:CD3ε y el dímero ζ, mientras que la cadena β del receptor interacciona con un dímero CD3γ:CD3ε (fig. 6-10). Estas interacciones están mediadas por dos cargas positivas en la región transmembrana de TCRα y por una en el dominio transmembrana TCRβ. Las cargas negativas de los dominios transmembrana CD3 y ζ interactúan con las cargas positivas localizadas en α y β. El ensamble de CD3 con

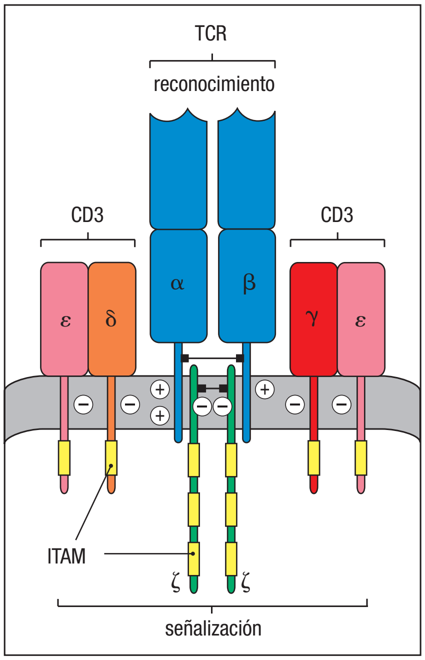


Fig. 6-10. El complejo de receptor de célula T está formado por proteínas de reconocimiento de antígenos y proteínas de señalización invariables. El heterodímero receptor de célula T α:β (TCR) reconoce a su ligando péptido:MHC y se une a él, pero no puede emitir señales a la célula de que se ha unido al antígeno. En el complejo receptor funcional, los heterodímeros α:β se asocian con un complejo de otras cuatro cadenas de señalización (dos ε, una δ y una γ) llamadas en conjunto CD3, que se requieren para la expresión en la superficie celular de las cadenas de unión al antígeno y para la señalización. El complejo receptor de superficie celular también se asocia con un homodímero de cadenas ζ, que también contiene secuencias que pueden emitir señales al interior de la célula en el momento de la unión al antígeno. Todas las cadenas contienen un motivo de señalización similar llamado un ITAM. Cada cadena CD3 tiene un ITAM (segmento amarillo), mientras que cada cadena ζ tiene tres. Las regiones transmembrana de cada cadena tienen carga positiva o negativa, como se muestra. Ahora se cree que una de las cargas positivas de la cadena α interactúa con las dos cargas negativas del dímero CD3 δ:ε, mientras que la otra carga positiva interactúa con el homodímero ζ. La carga positiva de la cadena β interactúa con las cargas negativas en el dímero CD3 γ:ε.

el homodímero α:β estabiliza el dímero y permite que el complejo se transporte a la membrana plasmática. Esto asegura que todos los receptores de célula T presentes en la membrana plasmática se ensamblen de manera apropiada. Evidencias recientes sugieren que la composición del complejo del receptor de célula T es dinámica y que puede cambiar después de la estimulación del receptor por su ligando.

La señalización desde el complejo de receptor de célula T se debe a la presencia en CD3ε, en CD3γ, en CD3δ y en CD3ζ de un motivo ITAM como los que están presentes en Igα y en Igβ. CD3γ, CD3δ y CD3ε, cada una, tienen un ITAM único, mientras que cada una de las dos cadenas ζ tiene tres copias. Esto da al complejo de receptor de célula T un total de 10 ITAM.

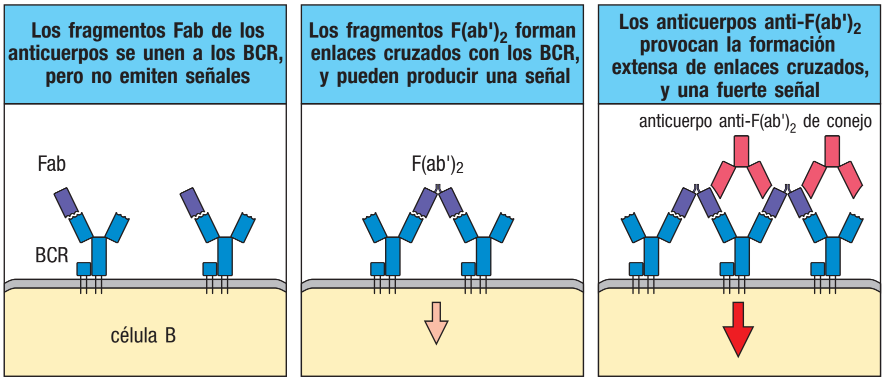
6-9 Los linfocitos son muy sensibles a sus antígenos específicos

Para tener una respuesta inmunitaria eficaz, las células T y las B deben tener la capacidad de mostrar respuesta a su antígeno específico incluso cuando está presente en concentraciones en extremo bajas. Esto tiene especial importancia para las células T, dado que la célula presentadora de antígeno desplegará sobre su superficie muchos péptidos diferentes provenientes de proteínas tanto propias como extrañas y por lo tanto el número de complejos péptido:MHC específicos para un receptor de célula T particular tiende a ser muy bajo. Una célula T CD4 indiferenciada sólo puede activarse cuando aproximadamente 10 a 50 complejos péptido antigénico:MHC se despliegan sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno. Una célula T citotóxica CD8 efectora es aún más sensible: al parecer puede ser estimulada para matar entre uno y tres complejos de péptido:MHC sobre su célula diana. Las células B se activan cuando alrededor de 20 receptores de célula B están ocupados.

Los receptores de antígenos de los linfocitos son receptores asociados con la tirosincinasa y casi todos los receptores de este tipo quedan activados cuando dos o más proteínas receptoras se agrupan como resultado de la unión al ligando. En el caso del receptor de célula B, la unión de un antígeno monovalente a un complejo receptor único no produce una señal. La señalización sólo inicia cuando dos o más receptores se enlazan entre sí, o muestran **enlaces cruzados**, por medio de un antígeno multivalente. Esto se mostró por vez primera mediante experimentos en los que se usaron anticuerpos específicos y fragmentos de anticuerpos como ligandos para el receptor (fig. 6-11). La agrupación de receptores de célula B causada por enlaces cruzados promueve la activación de sus tirosincinasas asociadas y la generación de una señal intracelular.

Está menos claro el modo en que la unión al antígeno estimula la activación de las células T, y se han propuesto varios mecanismos. Ninguno de éstos se ha excluido por medio de experimentos y quizá participen algunos aspectos de todos ellos. Los anticuerpos que se unen a los receptores de célula T y forman enlaces cruzados con ellos pueden activar las células T *in vitro,* lo que sugiere que la agrupación de receptores podría ser un mecanismo para activar células T. No obstante, puesto que el número de péptidos antigénicos es mucho menor que el de otros

Fig. 6-11. La activación de las células B ocurre mediante la formación de enlaces cruzados del receptor de célula B. Como se muestra en el panel izquierdo, los fragmentos Fab de una antiinmunoglobulina pueden unirse a los receptores pero no suelen formar enlaces cruzados entre ellos; tampoco activan las células B. Los fragmentos F(ab′)$_2$ de la misma antiinmunoglobulina, que tienen dos sitios de unión, pueden formar puentes entre dos receptores (panel central) y, así, emitir señales, aunque débiles, a la célula B. La activación más eficaz ocurre cuando los receptores están enlazados de modo extenso al añadir primero los fragmentos F(ab′)$_2$ y después moléculas de anticuerpo de conejo que se unen y forman enlaces cruzados con los fragmentos F(ab′)$_2$ unidos (panel derecho). En una situación natural, los antígenos multivalentes pueden provocar la formación de enlaces cruzados extensos entre receptores.


Los fragmentos Fab de los anticuerpos se unen a los BCR, pero no emiten señales
Los fragmentos F(ab')$_2$ forman enlaces cruzados con los BCR, y pueden producir una señal
Los anticuerpos anti-F(ab')$_2$ provocan la formación extensa de enlaces cruzados, y una fuerte señal
Fab
BCR
célula B
F(ab')$_2$
anticuerpo anti-F(ab')$_2$ de conejo

péptidos desplegados sobre la superficie de la célula de unión a antígenos, es poco probable la formación enlaces cruzados de receptores mediante la dimerización de ligandos. Una sugerencia es que tal vez no se requiera la agrupación de receptores; en cambio, la unión al antígeno induce cambios en la conformación del receptor de célula T o cambios en la composición del complejo de señalización, lo que genera la señal (fig. 6-12). Otras propuestas involucran la agrupación. Por ejemplo,

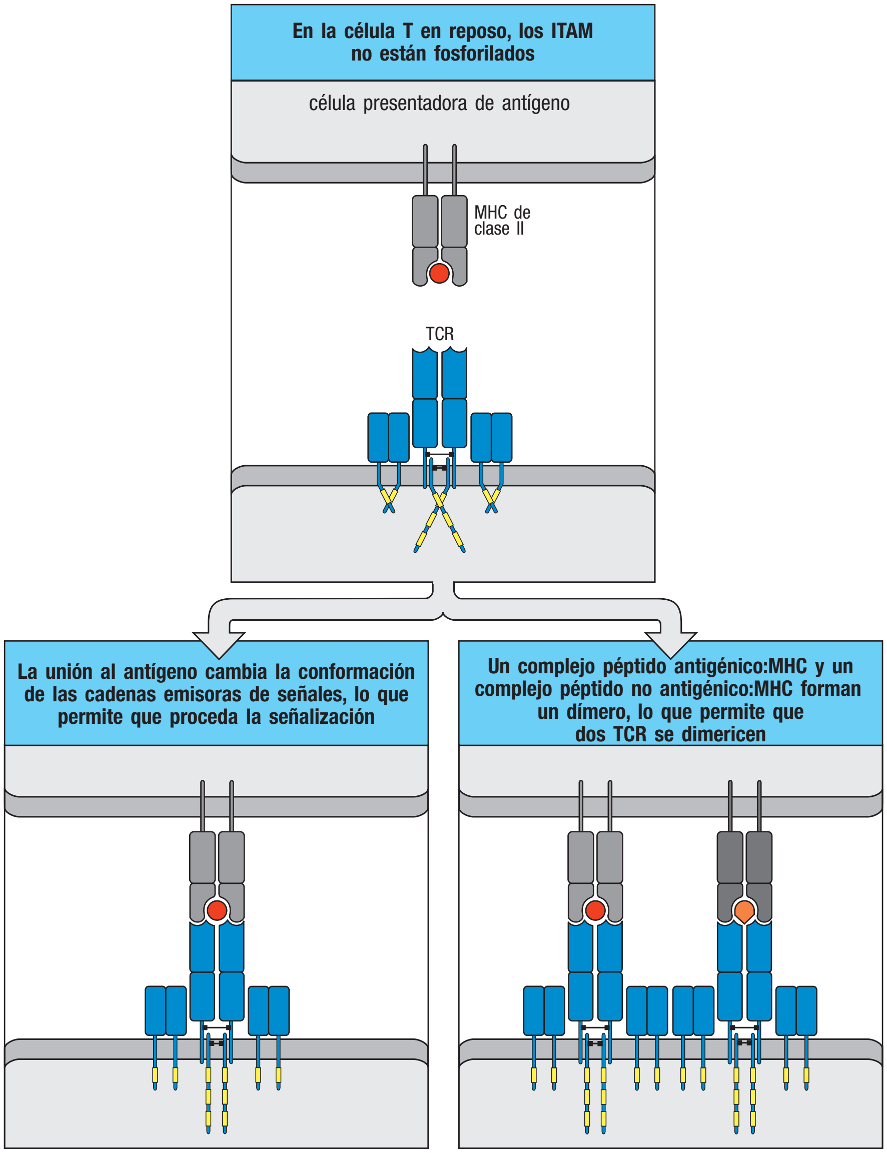
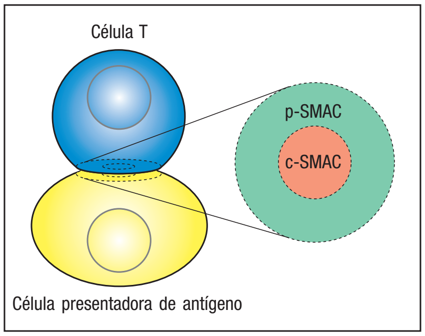

En la célula T en reposo, los ITAM no están fosforilados
célula presentadora de antígeno
MHC de clase II
TCR
La unión al antígeno cambia la conformación de las cadenas emisoras de señales, lo que permite que proceda la señalización
Un complejo péptido antigénico:MHC y un complejo péptido no antigénico:MHC forman un dímero, lo que permite que dos TCR se dimericen

Fig. 6-12. Mecanismos propuestos para la activación del receptor de célula T. Dado que la mayor parte de los complejos péptido:MHC que se encuentran en una célula presentadora de antígenos (APC) no son específicos para un receptor de célula T (TCR) determinado, es poco probable que pueda ocurrir el enlace cruzado del receptor por medio de la dimerización de dos complejos péptido:MHC idénticos. Una sugerencia es que la unión de un complejo péptido:MHC a su receptor de célula T específico induce un cambio conformacional o cambia la composición del complejo de receptor de célula T, lo cual inicia el programa de señalización (panel inferior izquierdo). Otra sugerencia es que el complejo péptido antigénico:MHC (pMHC) se relaciona con otro complejo de péptido no antigénico:MHC sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos para formar un “seudodímero” que podría producir enlaces cruzados con receptores de célula T. Este modelo requiere que el segundo péptido tenga cierto umbral de afinidad por el receptor de célula T.

una segunda hipótesis sugiere que la señal inicia por dimerización del receptor de célula T mediante el reconocimiento de complejos péptido:MHC "seudodiméricos" que contienen un complejo péptido antigénico:MHC y un complejo péptido propio:MHC sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno (fig. 6-12).

Una tercera sugerencia es que la activación del receptor es promovida por la formación de la **sinapsis inmunitaria**. Esta estructura se forma alrededor del sitio de contacto entre una célula T y su célula presentadora de antígeno, como consecuencia de la reorganización de las proteínas de membrana de la célula T (fig. 6-13). Los receptores de célula T y las proteínas correceptoras y emisoras de señal asociadas se concentran en el sitio de contacto, mientras que las proteínas que inhiben la señalización, como las tirosinfosfatasas, quedan excluidas. En algunos casos, la superficie de contacto se organiza en dos zonas: una central conocida como el complejo de activación supramolecular central **(c-SMAC)** y una externa conocida como el complejo de activación supramolecular periférico **(p-SMAC)**. El c-SMAC contiene la mayor parte de las proteínas de señalización que se sabe que tienen importancia en la activación de las células T. El p-SMAC es notable en primera instancia por la presencia de la integrina LFA-1 y de la proteína del citoesqueleto talina. En la actualidad la función de la sinapsis inmunitaria es el tema de cuantiosas investigaciones; no obstante, se cree que tiene importancia en la regulación de la señalización. Como se expone en el capítulo 8, también participa en la secreción dirigida de citocinas y de citotoxinas por células T efectoras en contacto con sus células diana.



c-SMAC	p-SMAC
TCR CD2 CD4 CD8 CD28 PKC-θ	LFA-1 ICAM-1 talina

Fig. 6-13. Las proteínas ubicadas en el área de contacto entre la célula T y la célula presentadora de antígeno forman una estructura llamada sinapsis inmunitaria. El centro del área de contacto está enriquecido con receptores de célula T, los correceptores CD4 y CD8, el receptor coestimulador CD28, la molécula de adherencia CD2 y la proteincinasa de señalización PKG-θ (sección 6-16). Esta zona se llama complejo de activación supramolecular central (c-SMAC). Fuera del c-SMAC hay una zona enriquecida con la integrina LFA-1, la molécula de adherencia celular ICAM-1 y la proteína del citoesqueleto talina, que se denomina complejo de activación supramolecular periférico (p-SMAC).

6-10 La unión al antígeno provoca la fosforilación de las secuencias ITAM relacionadas con los receptores de antígenos

La fosforilación de ambas tirosinas en los ITAM sirve como la primera señal intracelular que indica que el linfocito ha detectado su antígeno específico. Dado que las vías de señalización son muy similares, la exposición se enfoca primero en las señales transducidas por el receptor de célula T y se sigue esta vía de señalización hasta el interior del núcleo. Después se regresa al receptor de célula B.

En las células T, se cree que dos proteínas tirosincinasas de la familia Src (Lck y Fyn) se encargan de la fosforilación de los ITAM en el receptor de célula T (fig. 6-14). La mayor parte de la **Lck** se asocia de manera constitutiva con el dominio citoplásmico de las moléculas correceptoras CD4 y CD8 (sección 3-17), y la **Fyn** se relaciona débilmente con los dominios citoplásmicos de las cadenas ζ y CD3. Aún no está claro el modo en el que el reconocimiento del antígeno en realidad estimula la capacidad de Fyn y de Lck para fosforilar los ITAM, pero es probable que implique algún tipo de evento de agrupación de receptores (sección 6-9).

La señalización óptima a través del complejo de receptor de célula T ocurre cuando se relaciona con los correceptores CD4 o CD8. CD4 se une a moléculas del MHC de clase II y en consecuencia se agrupa con receptores de célula T que reconocen ligandos péptido:MHC de clase II (sección 3-17). De manera similar, CD8 se une a moléculas del MHC de clase I y por lo tanto se agrupa con receptores de célula T restringidos al MHC de clase I. La asociación del receptor de célula T con el correceptor apropiado ayuda a estimular la transducción de señales al juntar la tirosincinasa Lck asociada al correceptor con los ITAM y con otras dianas asociadas con los dominios citoplásmicos del complejo de receptor de célula T (fig. 6-14). También se cree que los correceptores estabilizan la interacción de baja afinidad entre el receptor de célula T y una molécula del MHC.

La activación de las cinasas de la familia Src es el primer paso en la vía de señalización que transmite la señal a muchas moléculas diferentes. Como muchas otras proteínas de señalización, las cinasas de la familia Src se asocian con la monocapa interna de la membrana plasmática, lo que facilita su asociación con los receptores. Las cinasas Src se dirigen a la membrana mediante la fijación postraduccional de miristato; algunas cinasas Src se modifican más con palmitato, que las dirige hacia balsas lipídicas (sección 6-6).

Las cinasas de la familia Src tienen un dominio SH3 y un dominio SH2 precediendo al dominio cinasa y se mantienen inactivas por medio de interacciones intramoleculares entre estos dominios y el resto de la proteína, que dependen de

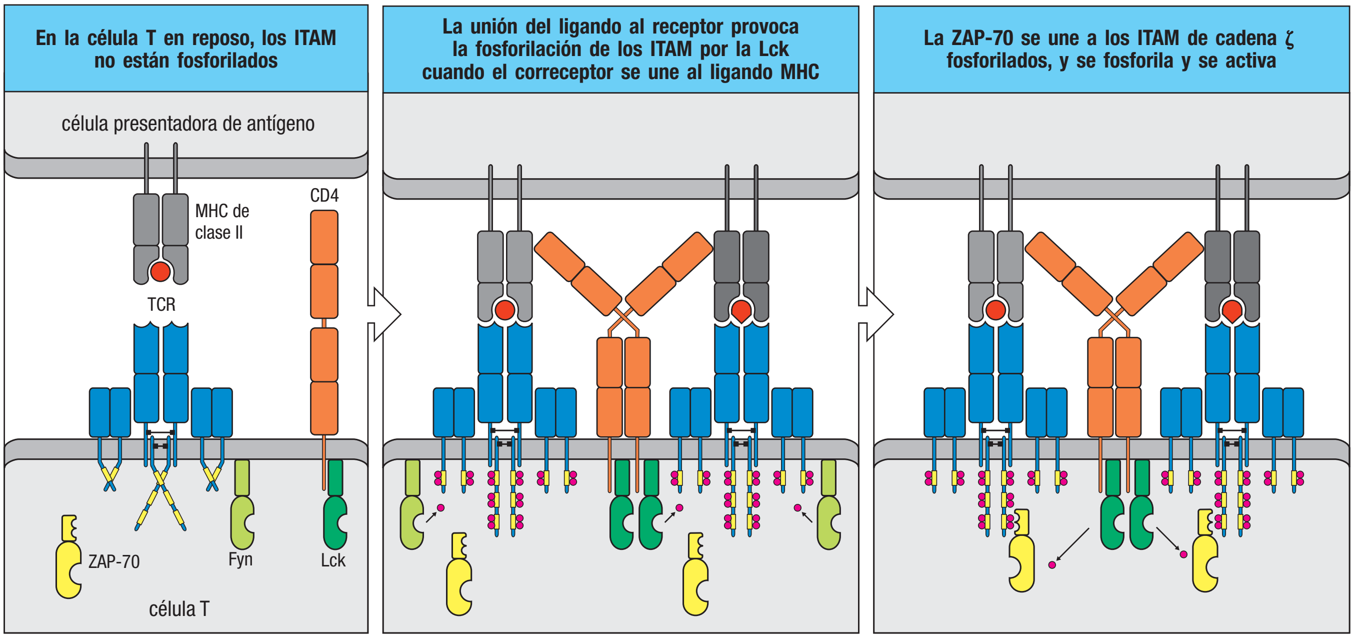

En la célula T en reposo, los ITAM no están fosforilados
La unión del ligando al receptor provoca la fosforilación de los ITAM por la Lck cuando el correceptor se une al ligando MHC
La ZAP-70 se une a los ITAM de cadena ζ fosforilados, y se fosforila y se activa
célula presentadora de antígeno
MHC de clase II
CD4
TCR
ZAP-70
Fyn
Lck
célula T

Fig. 6-14. La agrupación de correceptores con el TCR puede potenciar la fosforilación del receptor de célula T. Cuando los receptores y los correceptores de célula T se acoplan mediante la unión a complejos péptido: MHC sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno, el reclutamiento de la cinasa asociada con correceptor Lck, y la activación de cinasas asociadas con receptores, como Fyn, provocan la fosforilación de los ITAM CD3γ, CD3δ y CD3ε, así como de los que están en la cadena ζ (primer y segundo paneles). La tirosincinasa ZAP-70 se une a los ITAM fosforilados de la cadena ζ y después es fosforilada y activada por la Lck (tercer panel). La estructura cristalina del CD4 sugiere que cuando una sola de estas moléculas se une a un complejo péptido: MHC, la Lck asociada con el dominio citoplásmico está demasiado lejos como para fosforilar el receptor de célula T unido a la misma molécula del MHC (nótese que el CD4 se flexiona para contactar una molécula del MHC). Esto apoya la idea de que la agrupación de receptores de célula T y moléculas CD4 es necesaria para permitir que la Lck fosforile un receptor de célula T vecino en la agrupación.

fosforilación de una tirosina inhibidora en el extremo carboxilo de la proteína, y de la interacción de los dominios SH3 con un dominio de enlace entre los dominios SH2 y cinasa (fig. 6-15). Una proteína tirosincinasa llamada **cinasa Src C terminal (Csk)** fosforila a la tirosina inhibidora. La desfosforilación de la tirosina carboxilo terminal o la ocupación de los dominios SH2 o SH3 con ligandos de unión liberan a la cinasa de su conformación inactiva. La activación se estimula aún más por la fosforilación de la cinasa en una tirosina en el dominio catalítico. En los linfocitos, la tirosinfosfatasa CD45, que puede desfosforilar ambos sitios de

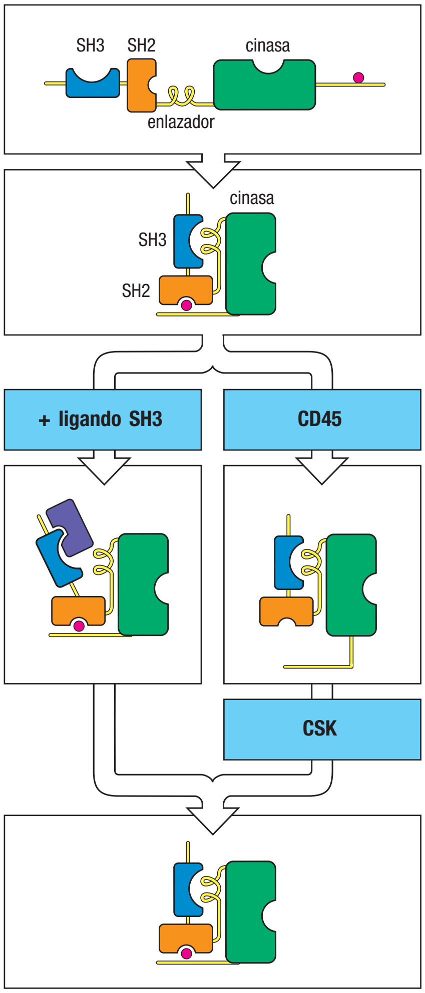

SH3
SH2
cinasa
enlazador
cinasa
SH3
SH2
+ ligando SH3
CD45
CSK

Fig. 6-15. Esquema general de la activación de cinasas Src. Las cinasas de la familia Src contienen dominios SH3 (azul) y SH2 (rojo) que preceden al dominio de cinasa (verde). En el estado inactivo, el dominio de cinasa está atado por interacciones con los dominios tanto SH2 como SH3, que restringen la movilidad de los dos lóbulos del dominio de cinasa. El dominio SH2 interactúa con una tirosina fosforilada en el extremo carboxilo del dominio de cinasa. El dominio SH3 interactúa con una secuencia de prolina (P) contenida en una secuencia de enlace entre el dominio SH2 y el dominio de cinasa (línea coloreada). Esto ata al dominio SH3 al lóbulo superior del dominio de cinasa. La liberación del dominio SH2 o del domino SH3 puede activar la actividad de cinasa. La desfosforilación de la tirosina carboxilo terminal por la fosfatasa CD45 origina la liberación del dominio SH2 y la activación de cinasa. La unión de un ligando al SH3 causaría la liberación del dominio SH3 de la cinasa, lo que originaría la activación de cinasa. La refosforilación de la tirosina carboxilo terminal por la cinasa Src C terminal (CSK) o la pérdida del ligando SH3 regresa a la cinasa al estado inactivo.

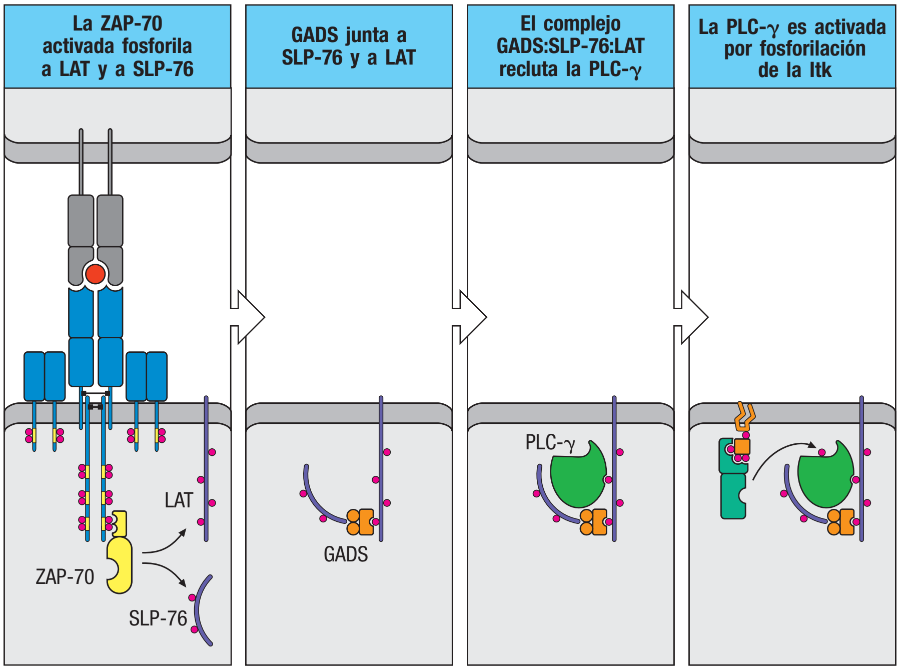

La ZAP-70 activada fosforila a LAT y a SLP-76
GADS junta a SLP-76 y a LAT
El complejo GADS:SLP-76:LAT recluta la PLC-γ
La PLC-γ es activada por fosforilación de la Itk
LAT
ZAP-70
SLP-76
GADS
PLC-γ

Fig. 6-16. El reclutamiento y la activación de la fosfolipasa C-γ por medio de LAT y de SLP-76 es un paso crucial en la activación de las células T. ZAP-70 fosforila y recluta las proteínas de andamiaje LAT y SLP-76 en el complejo de receptor activado. Un adaptador, GADS, mantiene juntas a dichas proteínas fosforiladas en residuos de tirosina. La fosfolipasa C-γ (PLC-γ) se une a sitios fosforilados tanto en la LAT como en la SLP-76. La activación de la PLC-γ requiere fosforilación por una de las cinasas de la familia Tec, Itk, que es reclutada en la membrana por la producción de PIP_3, un producto de la PI-3-cinasa activada, y por interacciones de la cinasa Itk con la proteína SLP-76 fosforilada. Una vez fosforilada por la Itk, la fosforilasa C-γ es activa.

fosforilación de tirosina, tiene una función importante en el mantenimiento de cinasas Src en un estado parcialmente activo, desfosforilado.

6-11 En las células T, ITAM totalmente fosforilados se unen a la cinasa ZAP-70 y le permiten activarse

El motivo YXXL/I fosforilado es un sitio de unión para un dominio SH2 (véase la fig. 6-2) y el espaciamiento preciso de los dos motivos en un ITAM sugiere que éste es un sitio de unión para una proteína de señalización con dos dominios SH2. En las células T, esta es la tirosincinasa **ZAP-70 (proteína asociada con la cadena ζ)**, que se encarga de señalización adicional. ZAP-70 tiene dos dominios SH2 en tándem que pueden ser ocupados de modo simultáneo por ambas tirosinas fosforiladas en el ITAM. La afinidad de la secuencia YXXL fosforilada para un dominio SH2 único es baja; la unión de ambos dominios SH2 al ITAM doblemente fosforilado es mucho más fuerte y confiere especificidad en la unión de ZAP-70. Una vez reclutada en el receptor fosforilado, la ZAP-70 es fosforilada y activada por la cinasa Src asociada con el correceptor, Lck (fig. 6-14).

6-12 La proteína ZAP-70 activada fosforila proteínas de andamiaje que median muchos de los efectos en flujo descendente de la señalización de los receptores de antígenos

Una vez activada, la ZAP-70 fosforila a las proteínas de andamiaje **LAT (ligador para la activación de células T)** y **SLP-76**. Éstas parecen funcionar juntas, puesto que pueden ser enlazadas por la proteína adaptadora GADS. Esto parece tener importancia para su función, dado que los ratones que carecen de GADS tienen defectos en la activación de las células T. LAT es una proteína transmembrana que facilita su interacción con ZAP-70, y después de la traducción es modificada por palmitato, el cual promueve su interacción con las balsas lipídicas (sección 6-6).

La **fosfolipasa C-γ (PLC-γ)** es una de las moléculas de señalización clave reclutadas por la fosforilación de LAT y de SLP-76 (fig. 6-16). PLC-γ cataliza la desintegración del lípido de membrana PIP_2 (sección 6-5) para generar dos productos de degradación, el segundo mensajero **inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3)** y el lípido de membrana **diacilglicerol (DAG)** (fig. 6-17). El DAG permanece confinado en la membrana, pero se difunde en el plano de la misma. IP_3 se difunde en el

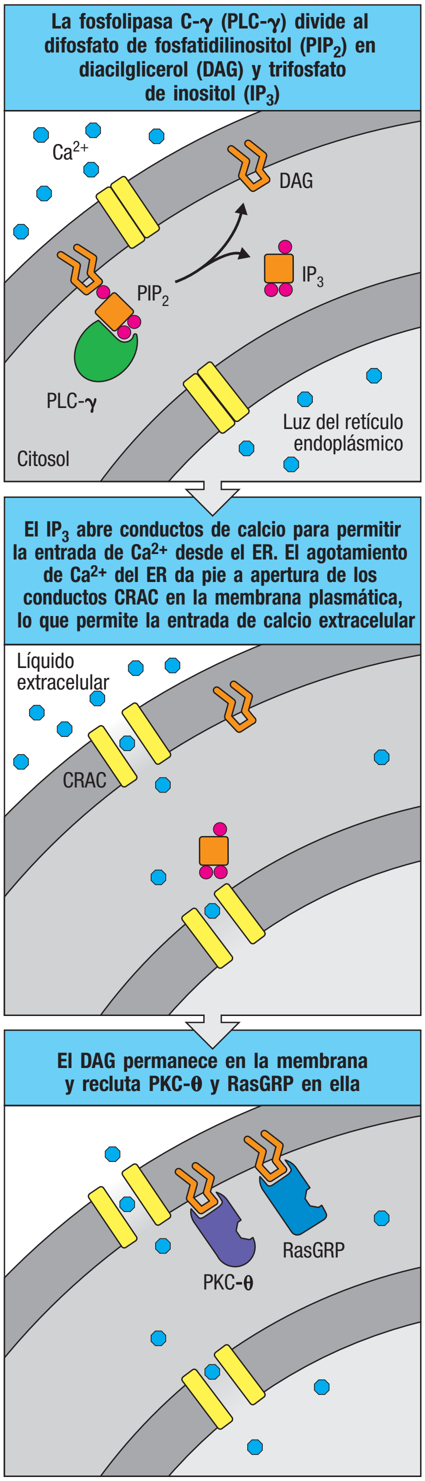

La fosfolipasa C-γ (PLC-γ) divide al difosfato de fosfatidilinositol (PIP$_2$) en diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP$_3$)
Ca^{2+}
DAG
PIP$_2$
IP$_3$
PLC-γ
Luz del retículo endoplásmico
Citosol
El IP$_3$ abre conductos de calcio para permitir la entrada de Ca^{2+} desde el ER. El agotamiento de Ca^{2+} del ER da pie a apertura de los conductos CRAC en la membrana plasmática, lo que permite la entrada de calcio extracelular
Líquido extracelular
CRAC
El DAG permanece en la membrana y recluta PKC-θ y RasGRP en ella
RasGRP
PKC-θ

Fig. 6-17. La enzima fosfolipasa C-γ divide fosfolípidos inositol para generar dos importantes moléculas de señalización. El difosfato de fosfatidilinositol (PIP$_2$) es un componente de la monocapa interna de la membrana plasmática. Cuando la PLC-γ se activa por fosforilación, divide al PIP$_2$ en dos partes, trifosfato de inositol (IP$_3$) que se difunde lejos de la membrana, hacia el citosol, y diacilglicerol (DAG) que permanece en la membrana. Estas dos moléculas son importantes para la señalización. IP$_3$ se une a un receptor en la membrana del retículo endoplásmico (ER), lo que abre conductos de calcio y permite que iones de calcio (Ca^{2+}) entren al citosol desde reservas en el ER. El agotamiento de calcio en el ER después estimula la abertura de sus conductos, llamados conductos CRAC, en la membrana plasmática, lo que permite que entre al citoplasma desde el espacio extracelular. De esta manera, la liberación de calcio tiene dos fases, una temprana de reservas intracelulares y una tardía de fuera de las células. El DAG se une a proteínas de señalización y las recluta en la membrana, principalmente la molécula Ras-GEF llamada RasGRP y una cinasa de serina/treonina llamada proteincinasa C-θ (PKC-θ). El reclutamiento de RasGRP en la membrana plasmática activa a Ras, y la activación de PKC-θ provoca la activación del factor de transcripción NFκB.

citosol y se une a receptores (receptores de IP$_3$) en el retículo endoplásmico para estimular la liberación de calcio almacenado hacia el citosol. El agotamiento de las reservas de calcio del retículo endoplásmico provoca la apertura de conductos de calcio en la membrana plasmática, lo que permite que el calcio extracelular fluya hacia la célula (fig. 6-17). Estos conductos, que todavía no se identifican por completo en el ámbito molecular, se conocen como conductos **CRAC (conductos de calcio activados por la liberación de calcio)**. Hace poco se demostró que el producto génico de *ORAI1,* que está mutado en algunos casos de inmunodeficiencia combinada grave, forma al menos parte del conducto CRAC.

La activación de PLC-γ marca un paso importante, porque después de este punto la vía de señalización de antígeno se divide en tres ramas, cada una de las cuales termina en la activación de un factor de transcripción diferente. Estas vías de señalización no son exclusivas de los linfocitos, sino que son versiones de vías usadas en muchos tipos de células. Las vías de señalización del receptor de célula T se resumen en la figura 6-18. Las acciones combinadas del calcio y del DAG activan a estas tres vías de señalización. La importancia de sus acciones se muestra por la observación de que el tratamiento de células T con acetato de forbol miristato (un análogo del DAG) y con ionomicina (un fármaco formador de poros que permite que el calcio extracelular fluya al interior de las células) puede reconstituir en gran parte los efectos de la activación de las célula T. No es sorprendente, para un paso tan fundamental en la vía de señalización de antígeno, que la activación de PLC-γ está bajo un grupo complejo de controles, los cuales se considerarán primero antes de regresar a las etapas finales de las vías.

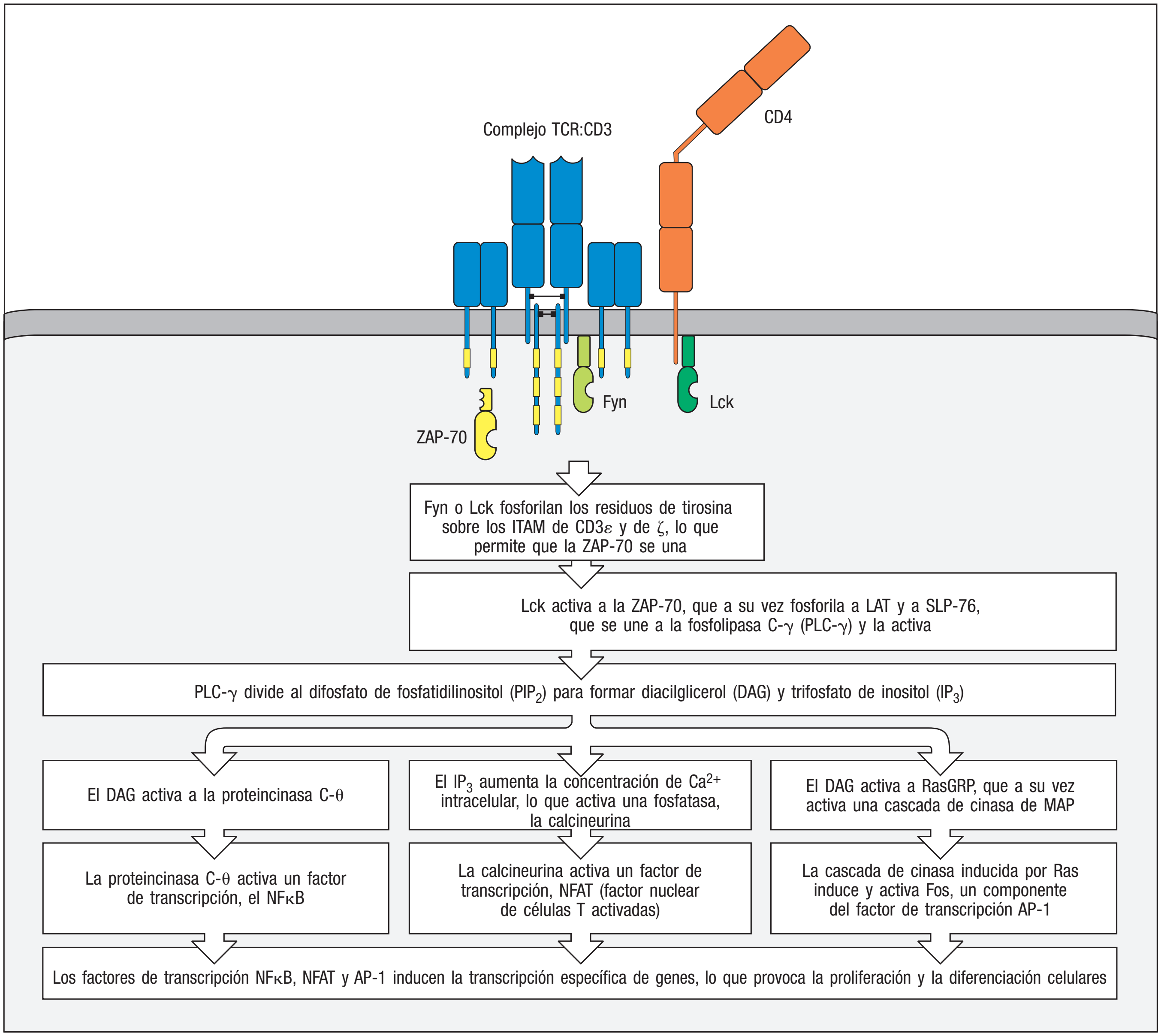
6-13 PLC-γ se activa por tirosincinasas Tec

PLC-γ se recluta en la membrana mediante la unión a las proteínas de andamiaje fosforiladas LAT y SLP-76 (fig. 6-16), pero esto no inicia su actividad catalítica. La activación exige fosforilación por un miembro de la **familia Tec** de tirosincinasas citoplásmicas. Tres cinasas Tec se expresan en las células linfoides: Tec, Itk y tirosincinasa de Bruton (Btk). Itk es el miembro de la familia que se expresa principalmente en los linfocitos T; es reclutada en el complejo de señalización basado en receptor, donde es fosforilada y activada por Lck. Las cinasas Tec contienen dominios PH, SH2 y SH3, y se reclutan en la membrana plasmática por su dominio PH, que interactúa con PIP$_3$ en la superficie interna de la membrana celular (fig. 6-16). PIP$_3$ se genera por activación de la PI-3-cinasa, y aunque no se sabe con exactitud de qué manera el receptor de célula T activa a la PI-3-cinasa, un activador de dicha molécula importante en este contexto es el receptor coestimulador CD28 (véase más adelante). Itk también se recluta en las proteínas de andamiaje fosforiladas por medio de sus dominios SH2 y SH3. De este modo, se requiere la activación coordinada de la PI-3-cinasa y la fosforilación de tirosina del andamio para reclutar Itk en la membrana plasmática, donde puede ser fosforilada por Lck. Una vez activadas, las cinasas Tec fosforilan y después activan a PLC-γ.

Inmunodeficiencia combinada fuertemente ligada a X

6-14 La activación de la proteína G pequeña Ras activa una cascada de cinasa de MAP, lo cual provoca la producción del factor de transcripción AP-1

El DAG generado por PLC-γ se difunde en la membrana plasmática, donde activa diversas proteínas que pueden unirse al DAG. Las más importantes de éstas en cuanto a la señalización antigénica son la cinasa de serina/treonina **proteincina-**



Fyn o Lck fosforilan los residuos de tirosina sobre los ITAM de CD3ε y de ζ, lo que permite que la ZAP-70 se una

Lck activa a la ZAP-70, que a su vez fosforila a LAT y a SLP-76, que se une a la fosfolipasa C-γ (PLC-γ) y la activa

PLC-γ divide al difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) para formar diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP_3)

El DAG activa a la proteincinasa C-θ

El IP_3 aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular, lo que activa una fosfatasa, la calcineurina

El DAG activa a RasGRP, que a su vez activa una cascada de cinasa de MAP

La proteincinasa C-θ activa un factor de transcripción, el NFκB

La calcineurina activa un factor de transcripción, NFAT (factor nuclear de células T activadas)

La cascada de cinasa inducida por Ras induce y activa Fos, un componente del factor de transcripción AP-1

Los factores de transcripción NFκB, NFAT y AP-1 inducen la transcripción específica de genes, lo que provoca la proliferación y la diferenciación celulares

Fig. 6-18. Esquema simplificado de las vías de señalización intracelulares iniciadas por el complejo receptor de célula T y su correceptor. El complejo receptor de célula T y el correceptor (en este ejemplo la molécula CD4) se asocian con proteincinasas de la familia Src, Fyn y Lck, respectivamente. Se cree que la unión de un ligando péptido:MHC al receptor y correceptor de célula T, y la agrupación de receptores de célula T y moléculas CD4 une al CD4 con el complejo receptor de célula T. La fosforilación de los ITAM en CD3ε, CD3γ y CD3δ, y de la cadena ζ les permite unirse a la tirosincinasa citosólica ZAP-70, la cual reclutada en el complejo de receptor de célula T es fosforilada y activada por la proteína Lck. ZAP-70 activada fosforila a las proteínas adaptadoras LAT y SLP-76, lo que a su vez provoca el reclutamiento en la membrana de PLC-γ y su fosforilación y activación por cinasas Tec. El PLC-γ activado inicia tres importantes vías de señalización que culminan en la activación de factores de transcripción en el núcleo, donde NFκB, NFAT y AP-1 juntos actúan para iniciar una transcripción génica que resulta en la diferenciación, en la proliferación y en acciones efectoras de las células T. Este diagrama es una versión muy simplificada de las vías; sólo se muestran los eventos principales.

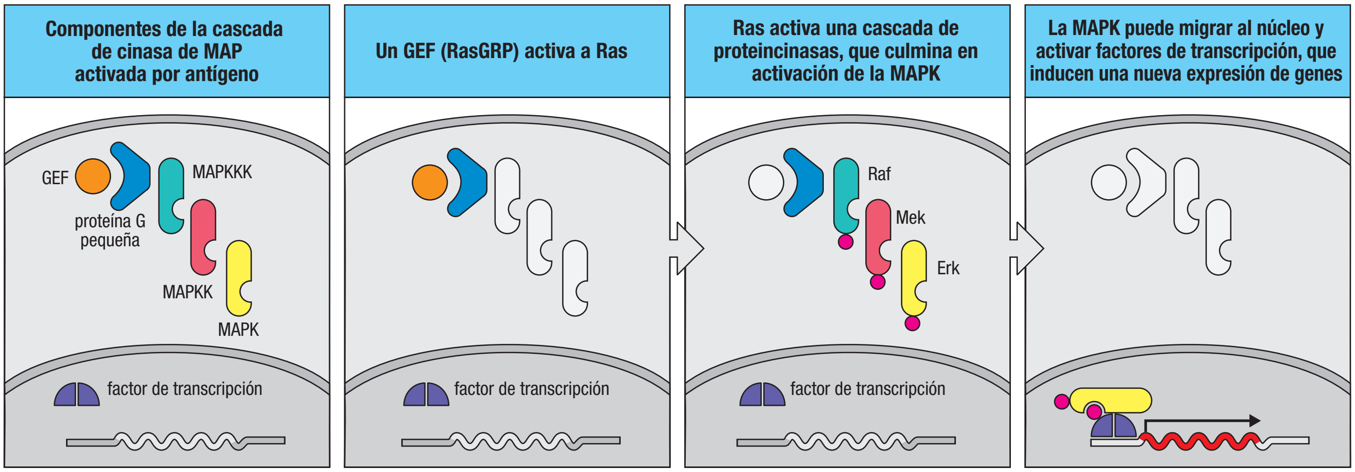

Componentes de la cascada de cinasa de MAP activada por antígeno
Un GEF (RasGRP) activa a Ras
Ras activa una cascada de proteincinasas, que culmina en activación de la MAPK
La MAPK puede migrar al núcleo y activar factores de transcripción, que inducen una nueva expresión de genes
GEF
MAPKKK
proteína G pequeña
MAPKK
MAPK
factor de transcripción
factor de transcripción
Raf
Mek
Erk
factor de transcripción

Fig. 6-19. Las cascadas de cinasa de MAP activan factores de transcripción. Todas las cascadas de cinasa de MAP comparten las mismas características generales. Inician por medio de una proteína G pequeña, que cambia de un estado inactivo a uno activo por un factor de intercambio de guanina (GEF). La proteína G pequeña activa la primera enzima de la cascada, una proteincinasa llamada cinasa de cinasa de cinasa MAP (MAPKKK) que fosforila a una segunda cinasa llamada cinasa de cinasa de MAP (MAPKK) la cual fosforila y activa a una cinasa de MAP (MAPK) (primer panel). En el ejemplo mostrado en los tres paneles de la derecha, el GEF RasGRP activa a Ras, lo que da pie a la activación secuencial de las cinasas Raf, Mek y Erk. La fosforilación y la activación de la cinasa Erk la libera del complejo, de manera que puede difundirse dentro de la célula y entrar al núcleo. La fosforilación de factores de transcripción por Erk da por resultado una nueva transcripción génica.

sa C y la proteína **RasGRP**, que es un factor de intercambio de GTP que activa de manera específica a la proteína G pequeña Ras (sección 6-4). Se describirá primero la vía que empieza con la activación de RasGRP. Ésta activa a la proteína Ras, que luego activa un sistema de relevos de tres cinasas a menudo llamado cascada de cinasa de MAP, que termina en la activación de una cinasa de serina/treonina conocida como cinasa de proteína activada por mitógeno o **cinasa de MAP** (fig. 6-19). La Ras activada se une a la primera cinasa en la serie de relevos y la activa, y cada cinasa a su vez fosforila y activa a la siguiente. La primera cinasa (la cinasa de cinasa de cinasa MAP o MAPKKK) es una cinasa de serina/treonina; en la vía del receptor de antígeno se llama Raf. La siguiente cinasa en la retransmisión (cinasa de cinasa de MAP o MAPKK) es una proteincinasa de especificidad doble llamada MEK, que fosforila un residuo de tirosina y uno de treonina de la cinasa de MAP para activarla. La cinasa de MAP particular activada como resultado de este relevamiento en las células B y en las T se llama cinasa regulada por señal extracelular (Erk).

Además de por la vía del PLC-γ como se describió, la Ras también puede ser activada por medio de otro factor de intercambio de GTP, el SOS. Este último se recluta en el complejo de señalización alrededor del receptor de antígeno activado mediante la proteína adaptadora Grb2, que se une al andamio fosforilado formado por LAT/SLP-76 en las células T, o por la proteína de unión de las células B (BLNK) análoga desde el punto de vista funcional en las células B.

Una de las funciones de mayor importancia de la activación de Ras-cinasa de MAP es la estimulación de factores de transcripción y la expresión de nuevos genes. La activación de la Erk favorece la formación del regulador de la transcripción **AP-1**, que es un heterodímero compuesto de un monómero de cada familia de factores de transcripción Fos y Jun (fig. 6-20). La Erk activa estimula la transcripción de Fos por medio de la fosforilación del factor de transcripción Elk-1, que coopera con otro factor de transcripción, el factor de respuesta sérico, para iniciar la transcripción del gen *fos*. El factor de transcripción Jun está presente de modo constitutivo en el citoplasma. La activación de la proteincinasa JNK da por resultado la fosforilación de Jun y su translocación al interior del núcleo, donde se combina con Fos para formar AP-1. Se desconocen los detalles de la forma en la que se activa JNK mediante señalización de células T.

6-15 El factor de transcripción NFAT es activado de manera indirecta por Ca^{2+}

A continuación se describen las vías de señalización iniciadas por el incremento de la concentración de Ca^{2+} libre en el citosol (sección 6-12). El Ca^{2+} activa de modo indirecto un factor de transcripción llamado **NFAT (factor nuclear de células T activadas)**. Éste es de cierta manera un término equivocado, porque los fac-

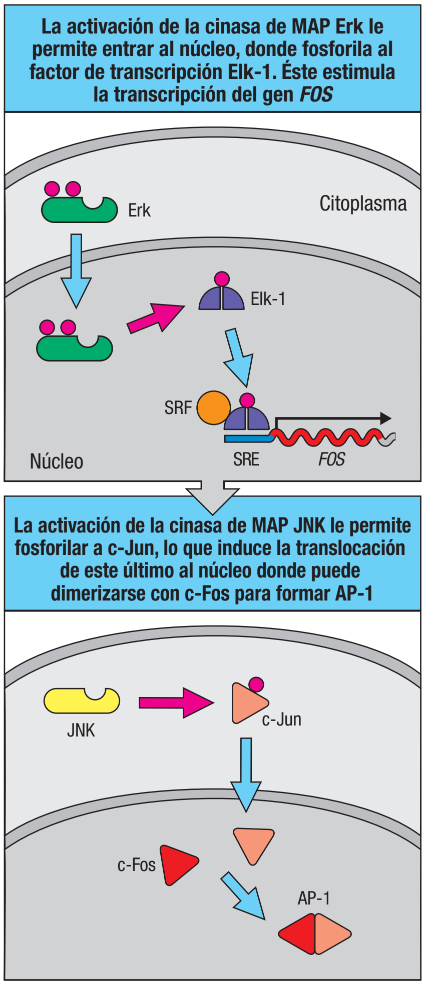

La activación de la cinasa de MAP Erk le permite entrar al núcleo, donde fosforila al factor de transcripción Elk-1. Éste estimula la transcripción del gen *FOS*
Erk
Citoplasma
Elk-1
SRF
Núcleo
SRE
FOS
La activación de la cinasa de MAP JNK le permite fosforilar a c-Jun, lo que induce la translocación de este último al núcleo donde puede dimerizarse con c-Fos para formar AP-1
JNK
c-Jun
c-Fos
AP-1

Fig. 6-20. El factor de transcripción AP-1 se forma como resultado de la vía de señalización Ras/cinasa de MAP. La fosforilación de la cinasa de MAP Erk activada como resultado de la cascada Ras-cinasa de MAP permite a Erk entrar al núcleo, donde fosforila al factor de transcripción Elk-1, que se une al elemento de respuesta sérico (SRE) en el promotor del gen para el factor de transcripción c-Fos, lo que estimula su transcripción. Al mismo tiempo, la fosforilación de otra cinasa de MAP, la cinasa de Jun (JNK), le permite fosforilar al factor de transcripción c-Jun, que está presente de modo constitutivo en el citoplasma. A continuación el factor c-Jun fosforilado entra al núcleo, donde se dimeriza con c-Fos para producir AP-1.

tores de transcripción NFAT se expresan en todas las regiones de la célula. El NFAT está presente en el citoplasma de células en reposo, y en ausencia de señales se mantiene ahí por fosforilación mediante cinasas de serina/treonina, incluyendo la cinasa de sintasa de glucógeno 3 (GSK3) y la cinasa de caseína 2 (CK2). La fosforilación bloquea el reconocimiento de la secuencia de localización nuclear del NFAT, lo que evita su entrada al núcleo (fig. 6-21).

El NFAT se libera desde el citosol mediante la acción de la enzima **calcineurina**, proteinfosfatasa de serina/treonina que se activa por el aumento del Ca^{2+} intracelular libre que acompaña a la activación de los linfocitos. La unión de Ca^{2+} a una proteína llamada **calmodulina** causa un cambio de conformación que le permite a la última unirse a una amplia variedad de enzimas, y activarlas (fig. 6-21). Una de éstas es la calcineurina. La desfosforilación del NFAT por medio de la calcineurina permite que se reconozca la secuencia de localización nuclear, y el NFAT entra al núcleo (fig. 6-18).

La importancia del NFAT en la activación de las células T se ilustra por los efectos de inhibidores selectivos de la calcineurina llamados ciclosporina A y FK506 (tacrolimús). Al inhibir la calcineurina, estos fármacos evitan la formación de NFAT activo. Las células T expresan concentraciones bajas de calcineurina, de manera que son más sensibles a la inhibición de esta vía que muchos otros tipos de células. De este modo, tanto la ciclosporina A como el FK506 actúan como inmunosupresores eficaces con sólo efectos secundarios limitados. Estos fármacos se usan ampliamente para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos (cap. 14).

6-16 El factor de transcripción NFκB se activa por las acciones de la proteincinasa C

La tercera vía de señalización en flujo descendente que va desde PLC-γ origina la activación de una isoforma específica de proteincinasa C, PKC-θ, por medio de las acciones combinadas del DAG y del Ca^{2+}. Esto a su vez hace que el factor de

Injerto de riñón para complicaciones de diabetes mellitus insulinodependiente autoinmunitaria

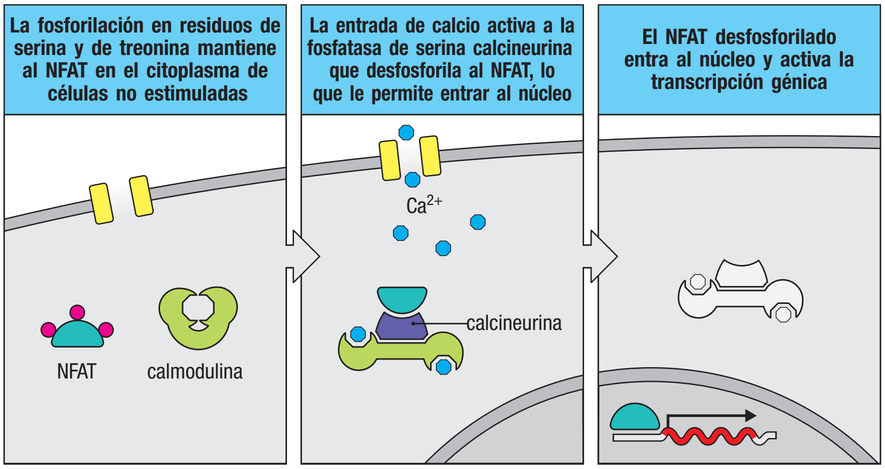

La fosforilación en residuos de serina y de treonina mantiene al NFAT en el citoplasma de células no estimuladas
NFAT
calmodulina
La entrada de calcio activa a la fosfatasa de serina calcineurina que desfosforila al NFAT, lo que le permite entrar al núcleo
Ca2+
calcineurina
El NFAT desfosforilado entra al núcleo y activa la transcripción génica

Fig. 6-21. El factor de transcripción NFAT se regula por medio de señalización de calcio. El NFAT se mantiene en el citoplasma mediante fosforilación sobre serina y treonina. El calcio que entra a la célula se une a la calmodulina, y el complejo Ca^{2+}: calmodulina se une a la fosfatasa de serina/treonina calcineurina, lo que la activa. La calcineurina a continuación desfosforila al NFAT, lo que permite que este último se transfiera al núcleo. Ahí, el NFAT se une a elementos promotores y activa la transcripción de diversos genes.

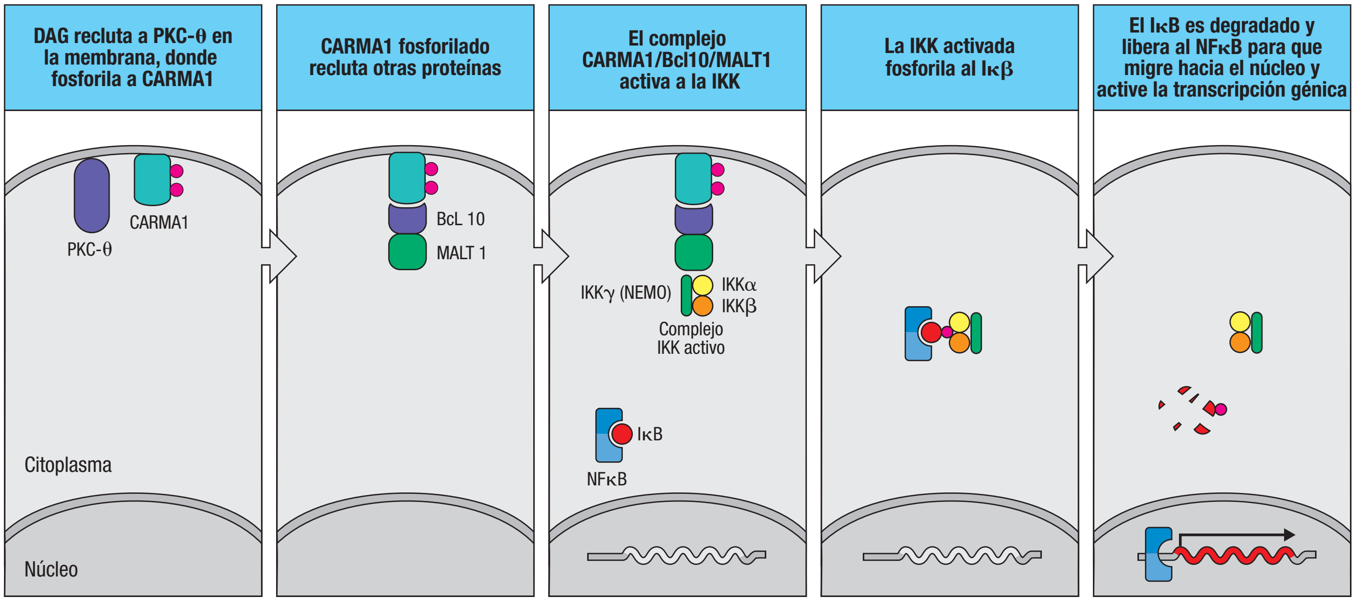

DAG recluta a PKC-θ en la membrana, donde fosforila a CARMA1
CARMA1 fosforilado recluta otras proteínas
El complejo CARMA1/Bcl10/MALT1 activa a la IKK
La IKK activada fosforila al Iκβ
El IκB es degradado y libera al NFκB para que migre hacia el núcleo y active la transcripción génica
CARMA1
PKC-θ
BcL 10
MALT 1
IKKγ (NEMO)
IKKα
IKKβ
Complejo IKK activo
IκB
NFκB
Citoplasma
Núcleo

Fig. 6-22. La activación del factor de transcripción NFκB por receptores de antígenos está mediada por la proteincinasa C. El NFκB existe en una célula no estimulada como un dímero formado por dos miembros de la familia de factores de transcripción Rel, típicamente p65Rel y p50Rel, unidos a un tercer componente, el inhibidor de κB (IκB), que mantiene al NFκB en el citoplasma. Durante la señalización del receptor de antígeno, la producción de diacilglicerol (DAG) provoca la activación y el reclutamiento en la membrana de la proteincinasa C (PKC-θ). Ésta fosforila a una proteína de andamiaje llamada CARMA1, que se une a otras proteínas (Bcl10, MALT1) para formar un complejo asociado con membrana que recluta y activa a la cinasa de serina/treonina complejo cinasa de IκB (IKK) (IKKα:IKKβ:IKKγ [NEMO]). Esto fosforila al IκB, lo que estimula su ubiquitinación y lo establece como diana para degradación en el proteasoma. Liberado del IκB, el NFκB ahora tiene la capacidad para translocarse al núcleo a fin de estimular la transcripción de sus genes diana. Un defecto del NEMO que evita la activación del NFκB causa inmunodeficiencia, entre otros síntomas.

Inmunodeficiencia y displasia ectodérmica hipohidróticas ligadas a X

transcripción NFκB se libere de su inhibidor en el citoplasma y entre al núcleo. NFκB es el nombre general para un miembro de una familia de factores de transcripción homodiméricos y heterodiméricos constituidos por la familia de proteínas Rel. El NFκB más común activado en los linfocitos es un heterodímero formado por p50 y p65Rel. El dímero se mantiene en un estado inactivo en el citoplasma mediante la unión a una proteína inhibidora llamada inhibidor de κB (IκB) (fig. 6-22). La activación de un complejo de cinasas de serina, cinasa de IκB (IKK), origina la fosforilación, la ubiquitinación y la degradación subsiguiente de IκB, con la liberación consiguiente del NFκB, el cual puede entrar después al núcleo. Nótese que la vía de activación por receptores de antígenos es bastante distinta de la vía que estimula la liberación del NFκB en respuesta a estímulos inflamatorios, que se considerará más adelante en este capítulo: las células T que carecen de PKC-θ exhiben una activación defectuosa de NFκB en el momento de la estimulación por medio del receptor de antígeno, pero una activación normal de NFκB en respuesta a estímulos inflamatorios.

En las células T, una de las principales funciones del AP-1, del NFAT y del NFκB es actuar juntos para estimular la expresión de la citocina IL-2, esencial para promover la proliferación de células T y la diferenciación hacia células efectoras. El promotor del gen *IL-2* contiene múltiples elementos reguladores que deben ser unidos por factores de transcripción para iniciar la transcripción de dicho gen. Algunos ya están unidos por factores de transcripción, como Oct1, que se producen de manera constitutiva en los linfocitos, pero esto es insuficiente para activar el gen. Éste sólo se expresa cuando AP-1, NFAT y NFκB se unen. De este modo, el promotor *IL-2* integra señales que provienen de las diferentes vías de señalización a fin de asegurar que IL-2 se produzca sólo en las circunstancias apropiadas (fig. 6-23).

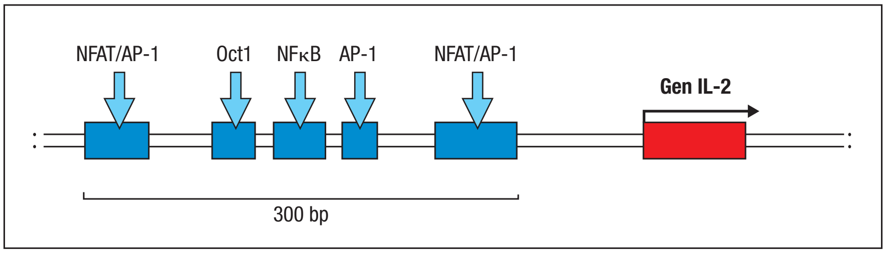


Fig. 6-23. Múltiples vías de señalización convergen en el promotor IL-2. AP-1, NFAT y NFκB unidos al promotor IL-2 integran juntos múltiples vías de señalización en una salida única, la producción de IL-2. La cinasa de MAP activa al AP-1; el calcio activa al NFAT; la proteincinasa C activa al NFκB. Las tres vías se requieren para estimular la transcripción de IL-2. Tanto NFAT como AP-1 deben unirse a un tipo de elemento promotor. Oct1 es un factor de transcripción necesario para la transcripción de *IL-2.* A diferencia de los otros factores de transcripción, está unido de manera constitutiva al promotor y por consiguiente no está regulado por señalización del TCR.

6-17 La lógica de la señalización de los receptores de células B es similar a la de la señalización de los receptores de células T, pero algunos de los componentes de la señalización son específicos de las células B

Hay muchas similitudes entre la señalización de receptores de células T y receptores de células B. Al igual que con los receptores de células T, las cadenas específicas para antígenos de los receptores de células B se relacionan con cadenas de señalización que contienen ITAM, en este caso Igα e Igβ (fig. 6-9). En células B, se cree que tres proteínas tirosincinasas de la familia Src (Fyn, Blk y Lyn) se encargan de la fosforilación de los ITAM (fig. 6-24). Estas cinasas se asocian con receptores en reposo mediante una interacción de baja afinidad con los ITAM no fosforilados en Igα e Igβ. Luego de que los receptores se unen a un antígeno multivalente, que los enlaza de manera cruzada, las cinasas asociadas con el receptor se activan y fosforilan los residuos de tirosina en los ITAM. Las células B no expresan ZAP-70; en cambio, una tirosincinasa estrechamente relacionada (Syk), que contiene dos dominios SH2, se recluta en el ITAM fosforilado. En contraste con ZAP-70, cuya activación requiere fosforilación adicional de Lck, Syk se activa sólo por su unión al sitio fosforilado.

El equivalente de los correceptores CD4 y CD8 en las células B es un complejo de proteínas de superficie celular (CD19, CD21 y CD81) que se conoce como **correceptor de célula B** (fig. 6-25). Al igual que con las células T, la señalización dependiente de antígenos proveniente del receptor de célula B incrementa si el correceptor de célula B se une de modo simultáneo a su ligando y se agrupa con el receptor de antígeno. CD21 (también conocido como el receptor del complemento 2, CR2) es un receptor para el fragmento C3d del complemento. Esto significa que antígenos como patógenos bacterianos sobre los cuales se une C3d (véase el capítulo 2) pueden enlazar de manera cruzada al receptor de célula B con el complejo CD21:CD19: CD81. Esto induce la fosforilación de la cola citoplásmica de CD19 por medio de tirosincinasas asociadas con el receptor de célula B, que a su vez provoca la unión de cinasas de la familia Src, el aumento de la señalización por medio del receptor de célula B mismo y el reclutamiento de PI-3-cinasa (véase la sección 6-5). La PI-3-cinasa inicia una vía de señalización adicional a la que parte del receptor de célula B (fig. 6-25). De este modo, el correceptor de célula B sirve para fortalecer la señal originada por el reconocimiento de un antígeno. Todavía se desconoce la función del tercer componente del complejo de receptor de célula B, CD81 (TAPA-1).

Una vez activada, la tirosincinasa Syk fosforila a la proteína de andamiaje **BLNK** (también conocida como SLP-65). Al igual que el LAT en las células T, BLNK

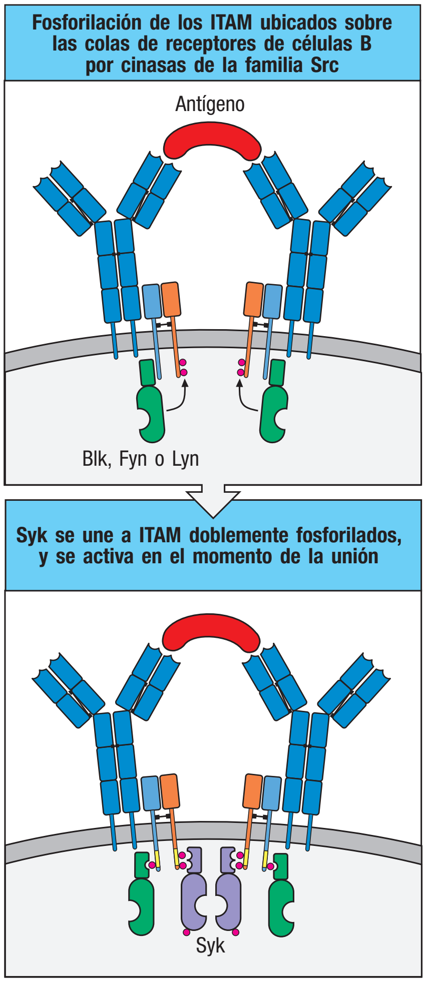

Fosforilación de los ITAM ubicados sobre las colas de receptores de células B por cinasas de la familia Src
Antígeno
Blk, Fyn o Lyn
Syk se une a ITAM doblemente fosforilados, y se activa en el momento de la unión
Syk

Fig. 6-24. Las cinasas de la familia Src se asocian con receptores de antígenos y fosforilan las tirosinas ubicadas en los ITAM para crear sitios de unión para Syk y activación de Syk por medio de transfosforilación. Las cinasas de la familia Src unidas a membrana Fyn, Blk y Lyn se asocian con el receptor de antígeno de célula B al unirse a los ITAM, sea (como se muestra en la figura) mediante sus dominios amino terminales o al unirse a una sola tirosina fosforilada por medio de sus dominios SH2. Después de unión al ligando y de la agrupación de receptores, fosforilan tirosinas en los ITAM localizados sobre las colas citoplásmicas de Igα y de Igβ. Después, Syk se une a los ITAM fosforilados de la cadena Igβ. Puesto que hay al menos dos complejos de receptor en cada agrupación, las moléculas de Syk se unen en estrecha proximidad y pueden activarse una a otra mediante transfosforilación, lo que inicia así la emisión de más señales.

Agammaglobulinemia ligada a X

tiene múltiples sitios de fosforilación de tirosina y recluta diversas proteínas que contienen SH2, incluso enzimas y proteínas adaptadoras, para formar varios complejos de señalización multiproteínicos distintos que pueden actuar en conjunto. Al igual que en las células T, una proteína de señalización clave es la enzima fosfolipasa C-γ, que se activa con la ayuda de la cinasa Tec específica de las células B, Btk, e hidroliza al PIP_2 para formar DAG e IP_3. Como se comentó en el caso del receptor de célula T, la señalización por calcio y DAG conduce a la activación de factores de transcripción en flujo descendente. La vía de señalización del receptor de célula B se resume en la figura 6-26. La deficiencia de Btk (que es codificada por un gen en el cromosoma X) evita el desarrollo y el funcionamiento de las células B, lo que provoca la enfermedad agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

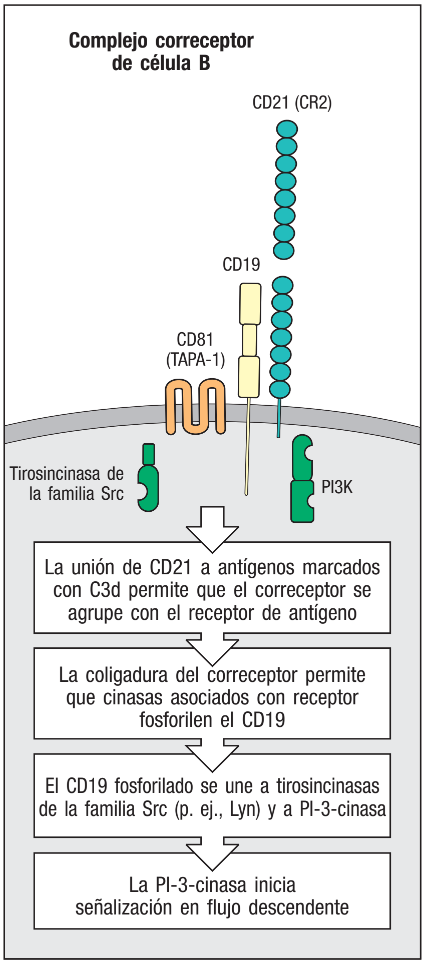

Complejo correceptor de célula B
CD21 (CR2)
CD19
CD81 (TAPA-1)
Tirosincinasa de la familia Src
PI3K
La unión de CD21 a antígenos marcados con C3d permite que el correceptor se agrupe con el receptor de antígeno
La coligadura del correceptor permite que cinasas asociados con receptor fosforilen el CD19
El CD19 fosforilado se une a tirosincinasas de la familia Src (p. ej., Lyn) y a PI-3-cinasa
La PI-3-cinasa inicia señalización en flujo descendente

Fig. 6-25. La señalización del receptor de antígeno de célula B es modulada por un complejo correceptor formado por al menos tres moléculas de superficie celular, CD19, CD21 y CD81. La unión del fragmento del complemento dividido C3d al antígeno permite que el antígeno marcado se una tanto al receptor de célula B como a la proteína de superficie celular CD21 (receptor del complemento 2, CR2), un componente del complejo correceptor de célula B. El enlace cruzado y la agrupación del correceptor con el receptor de antígeno da por resultado la fosforilación de residuos de tirosina en el dominio citoplásmico del CD19 por proteincinasas asociadas con el receptor de célula B; otras cinasas de la familia Src pueden unirse al CD19 fosforilado y, así, aumentar la señalización por medio del receptor de célula B. El CD19 fosforilado también puede unirse a la PI-3-cinasa.

6-18 Los ITAM también se encuentran en otros receptores ubicados sobre los leucocitos, que emiten señales para la activación celular

Otros receptores del sistema inmunitario también usan cadenas accesorias que contienen ITAM para transducir señales activadoras (fig. 6-27). Un ejemplo es FcγRIII (CD16); éste es un receptor para IgG que desencadena citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) a través de linfocitos citolíticos naturales (NK) (cap. 9); CD16 también se encuentra sobre macrófagos y sobre neutrófilos, donde facilita la captación y la destrucción de agentes patógenos unidos a anticuerpos. Para emitir señales, FcγRIII debe asociarse con la cadena ζ que también se encuentra en el complejo de receptor de célula T o con un segundo miembro de la misma familia de proteínas conocido como la cadena Fcγ. Ésta también es el componente de señalización de otro receptor (el receptor Fcε I [FcεRI] localizado sobre las células cebadas). Como se expone en el capítulo 12, este receptor se une a anticuerpos IgE y en el momento de la formación de enlaces cruzados por alergenos desencadena la desgranulación de las células cebadas. Por último, muchos receptores activadores ubicados sobre los linfocitos NK se asocian con la DAP12, otra proteína que contiene ITAM.

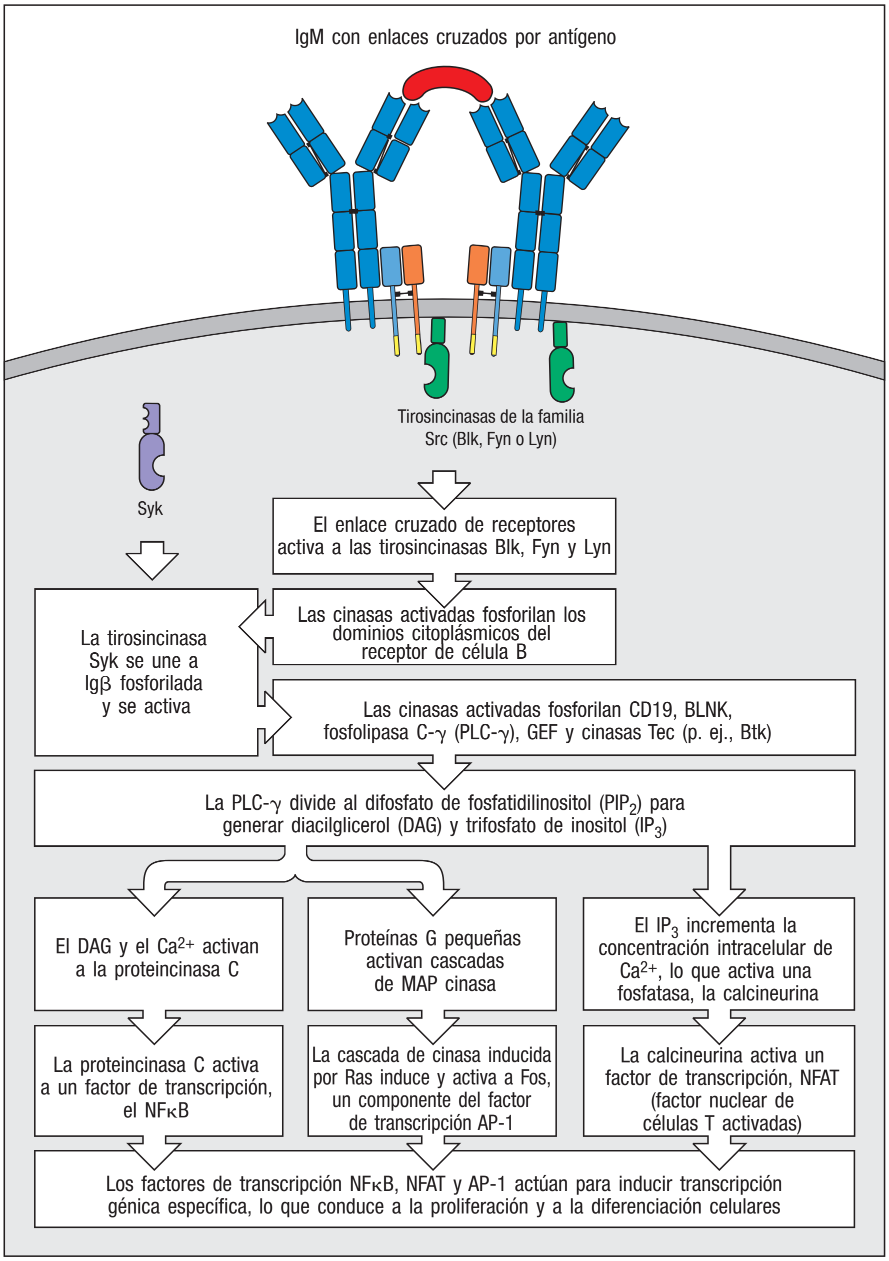
Varios virus patógenos parecen haber adquirido receptores portadores de ITAM a partir de sus hospedadores. Éstos incluyen el virus de Epstein-Barr (EBV), cuyo gen *LMP2A* codifica una proteína de membrana con una cola citoplásmica que contiene un ITAM. Esto permite al EBV desencadenar la proliferación de células B al usar las vías de señalización en flujo descendente que se comentan en la sección 6-17 y en las secciones precedentes. Otro virus que expresa una proteína que contiene ITAM es el herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (KSHV o HHV8) que también causa la transformación maligna y la proliferación de las células que infecta.

6-19 La proteína de superficie celular CD28 es un receptor coestimulador para células T indiferenciadas

La señalización a través del complejo de receptor de célula T descrito en las secciones previas no es por sí misma suficiente para activar una célula T indiferenciada. Como se describió en el capítulo 1, las células presentadoras de antígenos que pueden activar a células T indiferenciadas portan proteínas de superficie celular conocidas como **moléculas coestimuladoras** o ligandos coestimuladores. Éstas interactúan con receptores de superficie celular, conocidos como **receptores coestimuladores**, localizados sobre las células T indiferenciadas para transmitir una señal que se requiere, junto con la estimulación por antígenos, para la activación de células T (esta indicación a menudo se conoce como “señal 2”). Las consecuencias inmunitarias de este requerimiento se comentan con detalle en el capítulo 8. El mejor comprendido de estos receptores coestimuladores es el **CD28**. Pese a que hay muchos efectos conocidos de la señalización del CD28, no se han determinado la naturaleza precisa de la señal coestimuladora ni por qué se requiere para la activación de las células T.

CD28 se encuentra sobre la superficie de todas las células T indiferenciadas y se une a los ligandos coestimuladores **B7.1** (CD80) y **B7.2** (CD86), que se expresan principalmente sobre células presentadoras de antígeno especializadas, como las células dendríticas (fig. 6-28). Para quedar activado, el linfocito indiferenciado debe unirse tanto a un antígeno como a un ligando coestimulador en la misma célula presentadora de antígeno. De esta manera, el requerimiento para la señalización del CD28 significa que las células T indiferenciadas sólo pueden ser activadas por células presentadoras de antígenos profesionales y no por otras células espectadoras que podrían portar el antígeno sobre su superficie. Puesto que los ligandos coestimuladores son inducidos sobre células presentadoras de antígenos por infección (cap. 2), esto también ayuda a asegurar que las células T sólo se activen en respuesta a una infección. Se cree que la señalización del CD28 ayuda a la activación de células T dependiente de antígenos en especial al promover la proliferación de células T, la producción de citocinas y la supervivencia celular. Todos estos efectos están mediados por motivos de señalización presentes en el dominio citoplásmico del CD28.

Después de la ocupación por moléculas B7, el CD28 queda fosforilado en los residuos de tirosina sobre un motivo no ITAM, YXXM, que le permite reclutar y activar una PI-3-cinasa activa (fig. 6-28, panel izquierdo). Esto da por resultado la


IgM con enlaces cruzados por antígeno
Tirosincinasas de la familia Src (Blk, Fyn o Lyn)
Syk

El enlace cruzado de receptores activa a las tirosincinasas Blk, Fyn y Lyn

Las cinasas activadas fosforilan los dominios citoplásmicos del receptor de célula B

La tirosincinasa Syk se une a Igβ fosforilada y se activa

Las cinasas activadas fosforilan CD19, BLNK, fosfolipasa C-γ (PLC-γ), GEF y cinasas Tec (p. ej., Btk)

La PLC-γ divide al difosfato de fosfatidilinositol (PIP$_2$) para generar diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP$_3$)

El DAG y el Ca^{2+} activan a la proteincinasa C

Proteínas G pequeñas activan cascadas de MAP cinasa

El IP$_3$ incrementa la concentración intracelular de Ca^{2+}, lo que activa una fosfatasa, la calcineurina

La proteincinasa C activa a un factor de transcripción, el NFκB

La cascada de cinasa inducida por Ras induce y activa a Fos, un componente del factor de transcripción AP-1

La calcineurina activa un factor de transcripción, NFAT (factor nuclear de células T activadas)

Los factores de transcripción NFκB, NFAT y AP-1 actúan para inducir transcripción génica específica, lo que conduce a la proliferación y a la diferenciación celulares

Fig. 6-26. Esquema simplificado de las vías de señalización intracelulares iniciadas por enlaces cruzados de receptores de célula B por medio de antígenos. El enlace cruzado de moléculas de inmunoglobulina de superficie activa a las proteínas tirosincinasas de la familia Src, Blk, Fyn y Lyn. Éstas cinasas asociadas con el receptor fosforilan los ITAM en el complejo receptor, que se une y activa a la proteincinasa citosólica Syk, cuya activación se describió en la figura 6-24. A continuación Syk fosforila otras dianas, incluso la proteína adaptadora BLNK, que ayuda a reclutar cinasas Tec que a su vez fosforilan y activan a la enzima fosfolipasa C-γ. La PLC-γ divide el fosfolípido de membrana PIP$_2$ en IP$_3$ y DAG, lo que inicia dos de las tres principales vías de señalización hacia el núcleo. El IP$_3$ libera Ca^{2+} desde fuentes intracelulares y extracelulares, y se activan enzimas dependientes de Ca^{2+}, mientras que el DAG activa a la proteincinasa C con la ayuda de Ca^{2+}. La tercera vía de señalización principal inicia por medio de factores de intercambio de guanina (GEF) que se asocian con el receptor y activan proteínas pequeñas de unión a GTP como Ras. Éstas a su vez desencadenan cascadas de proteincinasa (cascadas de cinasa de MAP) que llevan a la activación de cinasas de MAP que se mueven hacia el interior del núcleo y fosforilan proteínas que regulan la transcripción génica. Este esquema es una simplificación de los eventos que en realidad ocurren durante la señalización; sólo muestra los eventos y las vías principales.

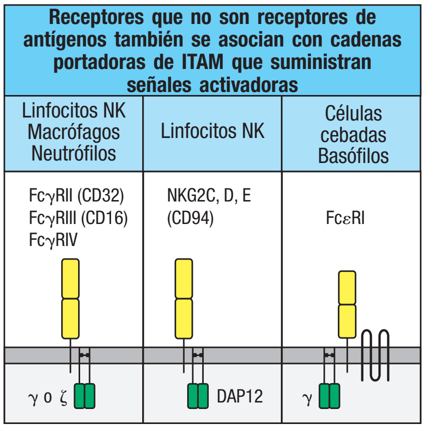

Receptores que no son receptores de antígenos también se asocian con cadenas portadoras de ITAM que suministran señales activadoras
Linfocitos NK Macrófagos Neutrófilos
Linfocitos NK
Células cebadas Basófilos
FcγRII (CD32)
FcγRIII (CD16)
FcγRIV
NKG2C, D, E
(CD94)
FcεRI
γ o ζ
DAP12
γ

Fig. 6-27. Otros receptores que se aparean con cadenas que contienen ITAM pueden suministrar señales activadoras. Las células que no son células B ni T tienen receptores que se aparean con cadenas accesorias portadoras de ITAM, que se fosforilan cuando el receptor queda enlazado de forma cruzada. Estos receptores suministran señales activadoras. El receptor Fcγ III (CD16) se encuentra sobre linfocitos NK, macrófagos y neutrófilos. La unión de IgG a este receptor activa la función citolítica de los linfocitos NK, lo que conduce al proceso conocido como citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). Los receptores activadores ubicados sobre los linfocitos NK, como NKG2C, NKG2D y NKG2E, también se asocian con cadenas de señalización portadoras de ITAM. El receptor Fcε (FcεRI) se encuentra sobre las células cebadas y los basófilos. Se une a anticuerpos IgE con muy alta afinidad. Cuando el antígeno se une después a la IgE, se estimula a la célula cebada para que libere gránulos que contienen mediadores inflamatorios. La cadena γ asociada con los receptores Fc, y la cadena DAP12 que se asocia con los receptores activadores de NK, también contienen un ITAM por cadena y están presentes como homodímeros.

producción de PIP_3, que recluta la cinasa de serina/treonina **Akt** (también conocida como proteincinasa B) en la membrana por medio del dominio PH de Akt (fig. 6-6). Ésta queda activada y luego puede fosforilar diversas proteínas en flujo descendente. Uno de sus efectos es promover la supervivencia celular al inhibir la vía de muerte celular que se comenta más adelante en este capítulo; otro es estimular el metabolismo de la célula al incrementar la utilización de glucosa.

El CD28 activado también aumenta de modo directo la señal del receptor de célula T. Se fosforila en otro motivo (YXN), que recluta la proteína adaptadora Grb2 (fig. 6-28, panel central). Esto significa que el CD28 puede activar potencialmente la vía de señalización de Ras-cinasa de MAP mediante el reclutamiento del factor de intercambio de GTP, SOS (sección 6-2), lo que da pie a la activación de la cinasa de MAP Erk. La cola citoplásmica del CD28 también porta un motivo con alto contenido de prolina (PXXP) que se une a los dominios SH3 de la cinasa de la familia Src Lck y de la cinasa Tec Itk (fig. 6-28, panel derecho). El compromiso del dominio SH3 de estas tirosincinasas elimina la influencia inhibidora del dominio sobre su actividad catalítica (sección 6-10). Por lo tanto, el CD28 puede incrementar la señalización del receptor de célula T al promover la actividad enzimática de Lck y de Itk y al final estimular la producción de IL-2.

6-20 Los receptores inhibidores localizados sobre los linfocitos ayudan a regular las respuestas inmunitarias

El CD28 es el único de una familia de receptores que se expresa por linfocitos y que se une a ligandos de la familia B7. Algunos, como el receptor ICOS (cap. 8), actúan como receptores activadores, pero otros inhiben la señalización mediada por los receptores de antígenos y son importantes en la regulación de la respuesta inmunitaria. Los receptores inhibidores relacionados con CD28 expresados por las células T incluyen al **CTLA-4** (CD152) y al **PD-1 (muerte programada-1)**, mientras que el **atenuador de linfocitos B y T (BTLA)** se expresa en células tanto T como B. De éstos, el receptor CTLA-4 es posiblemente el de mayor importancia. Es inducido sobre las células T activadas y tiene una función crucial en la regulación de la señalización de éstas. CTLA-4 se une a los mismos ligandos coestimuladores (B7.1 y B7.2) que el CD28, pero su ocupación inhibe la señalización por el receptor de célula T en lugar de aumentarla. La importancia de CTLA-4 en la regulación de las respuestas de las células T se muestra por el fenotipo de ratón con deficiencia de CTLA-4, que muere a una edad joven debido a la proliferación incontrolada de células T.

La vía de señalización inhibidora inducida por CTLA-4 está mediada por una secuencia de aminoácidos distinta llamada **motivo de inhibición basado en tirosina de inmunorreceptores (ITIM)** en la cola citoplásmica de la proteína. En este motivo, un residuo hidrófobo grande, como la isoleucina (I) o la valina (V), presenta dos residuos en flujo ascendente de una tirosina (Y) que va seguida por dos aminoácidos y una leucina (L) para dar la secuencia de aminoácidos ...[I/V]XYXX[L/I]... (fig. 6-29).

Cuando la tirosina está fosforilada, un ITIM puede reclutar dos fosfatasas inhibidoras, llamadas **SHP** (fosfatasa portadora de SH2) y **SHIP** (fosfatasa de inositol portadora de SH2), por medio de sus dominios SH2. La SHP es una proteína tirosinfosfatasa que elimina grupos fosfato añadidos por tirosincinasas. SHIP es una fosfatasa de inositol y elimina el fosfato de PIP_3 para dar PIP_2, lo que revierte el reclutamiento de proteínas como cinasas Tec, y Akt, en la membrana celular.

PD-1 es inducido de manera transitoria sobre células T, células B y células mieloides activadas. Se une a dos ligandos, ambos miembros de la familia B7 llamados **PD-L1** (ligando de muerte programada-1, B7-H1) y **PD-L2** (ligando de muerte programada-2, B7-DC). El ligando PD-L1 se expresa de modo constitutivo en una amplia variedad de células, mientras que la expresión del ligando PD-L2 es inducida sobre células presentadoras de antígenos durante procesos inflamatorios. Dado que el PD-L1 en sí se expresa de manera constitutiva, la regulación de la expresión de PD-1 puede tener una función crucial en el control de las respuestas de las células T. Por ejemplo, la señalización de citocina inflamatoria puede reprimir la expresión de PD-1, lo que incrementa las respuestas de las células T. Los ratones que carecen de PD-1 desarrollan autoinmunidad de modo gradual, probablemente debido a incapacidad para regular la activación de las células T. En infecciones crónicas, la expresión de PD-1 reduce la actividad efectora de las células T; esto ayuda a limitar el daño potencial a células espectadoras, pero a expensas de la eliminación de agentes patógenos. PD-1 tiene dos ITIM citoplásmicos que se fosforilan después de su ocupación por ligandos, y pueden reclutar tanto a SHP como a SHIP. BTLA se expresa sobre células T y células B activadas. Al igual que PD-1 y CTLA-4, BTLA emite señales mediante ITIM que reclutan SHP. Sin embargo, al contrario de otros miembros de la familia CD28, BTLA no interactúa con ligandos B7 sino que se une a un miembro de la familia de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF) llamado la molécula de entrada del virus del herpes (HVEM), que se expresa de manera acentuada sobre células T en reposo y sobre células dendríticas inmaduras.

Otros tipos estructurales de receptores localizados sobre células B y sobre células T también contienen ITIM y pueden inhibir la activación celular cuando se

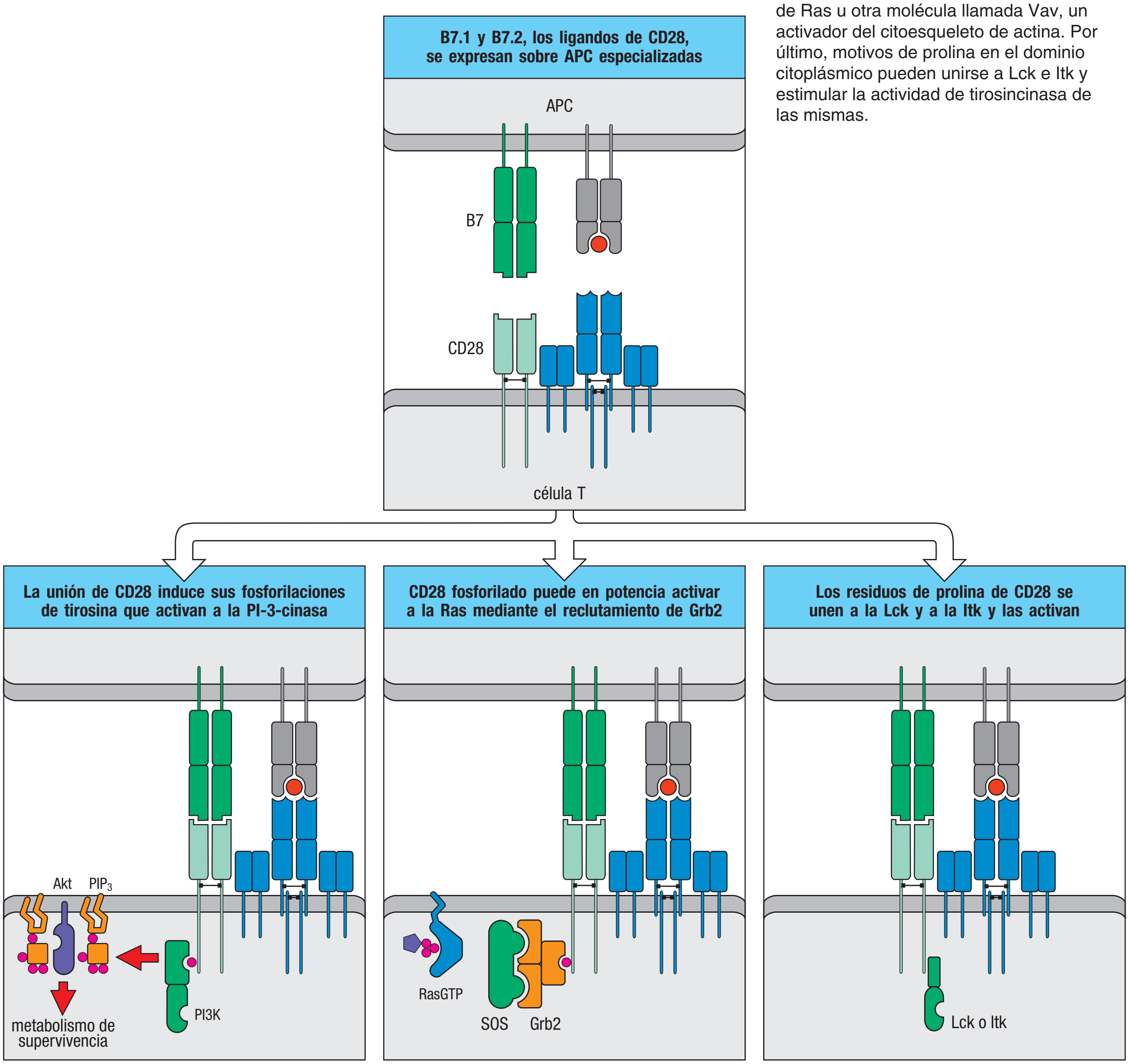

B7.1 y B7.2, los ligandos de CD28, se expresan sobre APC especializadas
APC
B7
CD28
célula T
La unión de CD28 induce sus fosforilaciones de tirosina que activan a la PI-3-cinasa
Akt
PIP3
metabolismo de supervivencia
PI3K
CD28 fosforilado puede en potencia activar a la Ras mediante el reclutamiento de Grb2
RasGTP
SOS
Grb2
Los residuos de prolina de CD28 se unen a la Lck y a la Itk y las activan
Lck o Itk

Fig. 6-28. La proteína coestimuladora, CD28, transduce diversas señales. Los ligandos de CD28, a saber B7.1 y B7.2, sólo se expresan sobre células presentadoras de antígenos (APC) especializadas, como las células dendríticas. La unión de CD28 da por resultado la fosforilación de un residuo tirosina en su dominio citoplásmico, que recluta y activa a la PI-3-cinasa (PI3K) con la producción subsiguiente de PIP_3 y la activación de la proteincinasa Akt. Cuando se encuentra activada, incrementa la supervivencia de la célula y eleva el metabolismo celular. La tirosina fosforilada también puede reclutar en potencia el adaptador Grb2. Este último está unido a la proteína SOS, lo que estimula la activación de Ras u otra molécula llamada Vav, un activador del citoesqueleto de actina. Por último, motivos de prolina en el dominio citoplásmico pueden unirse a Lck e Itk y estimular la actividad de tirosincinasa de las mismas.

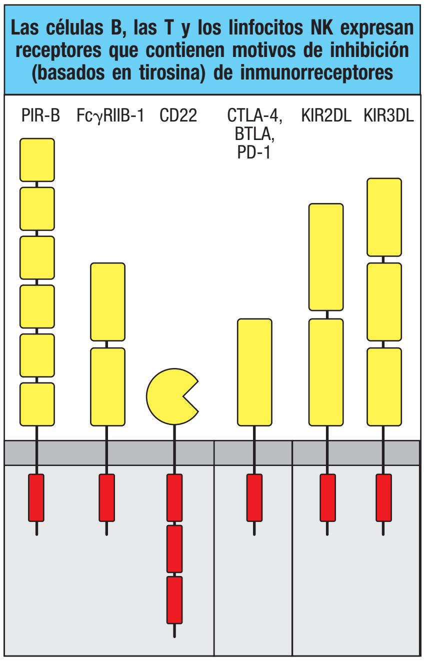

Las células B, las T y los linfocitos NK expresan receptores que contienen motivos de inhibición (basados en tirosina) de inmunorreceptores
PIR-B
FcγRIIB-1
CD22
CTLA-4, BTLA, PD-1
KIR2DL
KIR3DL

Fig. 6-29. Algunos receptores de la superficie celular de los linfocitos contienen motivos involucrados en la disminución de la activación. Varios receptores transductores de señales que inhiben la activación de los linfocitos, entre ellos los NK, contienen un motivo llamado ITIM (motivo de inhibición basado en tirosina de inmunorreceptores) en sus colas citoplásmicas. Los ITIM se unen a diversas fosfatasas que, cuando se activan, inhiben señales derivadas de receptores que contienen ITAM.

ligan junto con los receptores de antígeno. Un ejemplo es el receptor **FcγRIIB-1** sobre las células B, que se une a la región Fc de la IgG. Desde hace mucho tiempo se sabe que la activación de células B indiferenciadas en respuesta a antígenos puede inhibirse por anticuerpos IgG solubles que reconocen el mismo antígeno y por lo tanto coligan el receptor de célula B con este receptor Fc. El ITIM FγRIIB-1 recluta SHIP en un complejo con el receptor de célula B para bloquear las acciones de la PI-3-cinasa. Otro receptor inhibidor ubicado sobre las células B es la proteína transmembrana **CD22,** que contiene un ITIM y que interactúa con la SHP.

El ITIM también es un motivo importante en la señalización por receptores sobre linfocitos NK que inhiben su actividad citolítica (sección 2-30). Dichos receptores inhibidores reconocen moléculas del MHC de clase I y transmiten señales que inhiben la liberación de gránulos citotóxicos cuando los linfocitos NK reconocen células no infectadas sanas (sección 2-31).

De este modo, la señalización por medio de receptores que contienen ITAM e ITIM puede controlar con precisión la intensidad y la naturaleza de la señal recibida por la célula. En algunos casos, un receptor que contiene ITIM puede bloquear por completo la señalización de receptores activadores.

Resumen

Los receptores de antígenos ubicados sobre la superficie de los linfocitos son complejos de múltiples proteínas con componentes extracelulares de unión a antígenos que interactúan con receptores accesorios que se encargan de la señalización proveniente del receptor. La emisión de señales por muchos receptores importantes de relevancia inmunitaria está mediada por un motivo de señalización que contiene tirosina, conocido como ITAM. La activación de los receptores por antígenos origina la fosforilación del ITAM por cinasas de la familia Src. El ITAM fosforilado luego recluta otra tirosincinasa conocida como ZAP-70 en las células T, y Syk en las B. La activación de ZAP-70 y Syk origina la fosforilación de andamios llamados LAT y SLP-76 en las células T, y BLNK en las células B. La más importante de las proteínas de señalización reclutadas y activadas por estos andamios fosforilados es la fosfolipasa C-γ, que cuando se activa genera inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 tiene una función importante en la inducción de cambios de las concentraciones de calcio intracelular, mientras que el DAG participa en la activación de la proteincinasa C-θ y de la proteína G pequeña Ras. Estas vías finalmente originan la activación de tres factores de transcripción, a saber AP-1, NFAT y NFκB, que juntos inducen la transcripción de la citocina IL-2, que es esencial para la proliferación y para la diferenciación adicional del linfocito activado. Un sistema de señalización secundario importante lo proporciona la familia CD28 de proteínas coestimuladoras, que se unen a miembros de la familia de proteínas B7. La activación de miembros de la familia CD28 es importante para asegurar la activación de células T por la célula diana apropiada. Miembros inhibidores de esta familia de receptores y de otras contienen motivos inhibidores conocidos como ITIM, cuya función es atenuar o bloquear por completo la emisión de señales por receptores activadores. La expresión regulada de los receptores activadores, de los receptores inhibidores y de sus ligandos genera un nivel sofisticado de control de respuestas inmunitarias que sólo comienza a entenderse.

Otros receptores y vías de señalización

Por lo general los linfocitos se estudian en términos de su capacidad de respuesta a antígenos. No obstante, los linfocitos y otras células del sistema inmunitario portan muchos otros receptores que alertan de eventos que ocurren tanto en su vecindad inmediata como en sitios distantes. La siguiente sección se enfoca en el mecanismo de transducción de señales por medio de cuatro clases de receptores: de tirosina, de muerte, de tipo Toll (TLR) y de quimiocina.

6-21 Las citocinas por lo general activan vías de señalización rápidas que terminan en el núcleo

Una de las principales maneras en las que las células del sistema inmunitario se comunican entre sí y con las otras células del cuerpo es por medio de una clase de pequeñas proteínas secretadas conocidas como citocinas, algunas de las cuales se presentaron en el capítulo 2. Por lo general se secretan en respuesta a un estímulo extracelular y pueden actuar sobre las células que las producen, sobre otras células ubicadas en la vecindad inmediata o sobre células localizadas a distancia después de ser transportadas en la sangre o en líquidos de tejidos. Las citocinas influyen de diversos modos sobre la conducta celular y, como se menciona en capítulos subsiguientes, tienen funciones clave en el control del crecimiento, del desarrollo, de la diferenciación funcional y de la activación de los linfocitos y de otros leucocitos. Las citocinas secretadas por células T activadas efectoras son cruciales para las funciones de estas células en el sistema inmunitario. Las citocinas producen respuestas inmediatas en las células a las que afectan, lo cual refleja sus propiedades de señalización. Sus receptores activan vías de señalización dirigidas en particular para efectuar cambios rápidos de la expresión génica en el núcleo.

6-22 Los receptores de citocina forman dímeros y trímeros en la unión a ligandos

Una amplia clase estructuralmente relacionada de receptores de citocina, la familia de receptores de hemopoyetina, son receptores asociados con tirosincinasa que forman dímeros cuando se unen a su ligando de citocina. Como en la agrupación de receptores de antígenos, esta dimerización inicia señalizaciones intracelulares desde las tirosincinasas asociadas con los dominios citoplásmicos del receptor. En algunos tipos de receptores de citocina, el dímero está compuesto por dos subunidades idénticas; en otras tiene dos subunidades diferentes. Una característica importante de la señalización de citocina es la gran variedad de combinaciones de receptores que ocurre. La gran diversidad de receptores usados en la señalización de citocina se describe con mayor detalle en el capítulo 8 (fig. 8-33).

La segunda clase de receptores de citocina contiene aquellos para citocinas de la familia del TNF. Estos no muestran relación estructural con los receptores antes descritos; sin embargo, también se tienen que agrupar para activarse. Las citocinas de esta familia, como el TNF-α y la linfotoxina, actúan como trímeros y la unión del ligando induce la agrupación de tres subunidades receptoras idénticas. Algunas citocinas de la familia del TNF no se secretan sino que son proteínas transmembrana o proteínas que permanecen asociadas a la superficie celular.

6-23 Los receptores de citocina están asociados a la familia JAK de tirosincinasas que activan factores de transcripción STAT

Las cadenas de señalización de la familia hemopoyetina de receptores de citocina están asocaidas de manera no covalente con proteínas tirosincinasas de la **familia de cinasas de Janus (JAK)** (llamadas así porque tienen dos dominios de tipo cinasa en tándem y por lo tanto se asemejan al dios romano mítico de dos cabezas Jano (en latín, *Janus*). La familia JAK tiene cuatro miembros, Jakl, Jak2, Jak3 y Tyk2. Puesto que los ratones con deficiencia de miembros individuales de la familia JAK muestran diferentes fenotipos, cada cinasa debe tener una función distinta. Probablemente, el uso de combinaciones diferentes de JAK por diferentes receptores de citocina permita que haya una diversidad de respuestas de señalización.

La dimerización o el agrupamiento de las cadenas de señalización permite que las JAK se fosforilen de modo cruzado entre sí, lo que estimula su actividad de cinasa. A continuación las JAK activadas fosforilan a sus receptores asociados sobre residuos de tirosina específicos para generar sitios de unión para proteínas con dominios SH2 (fig. 6-30). Algunos de los sitios fosforilados en residuos de

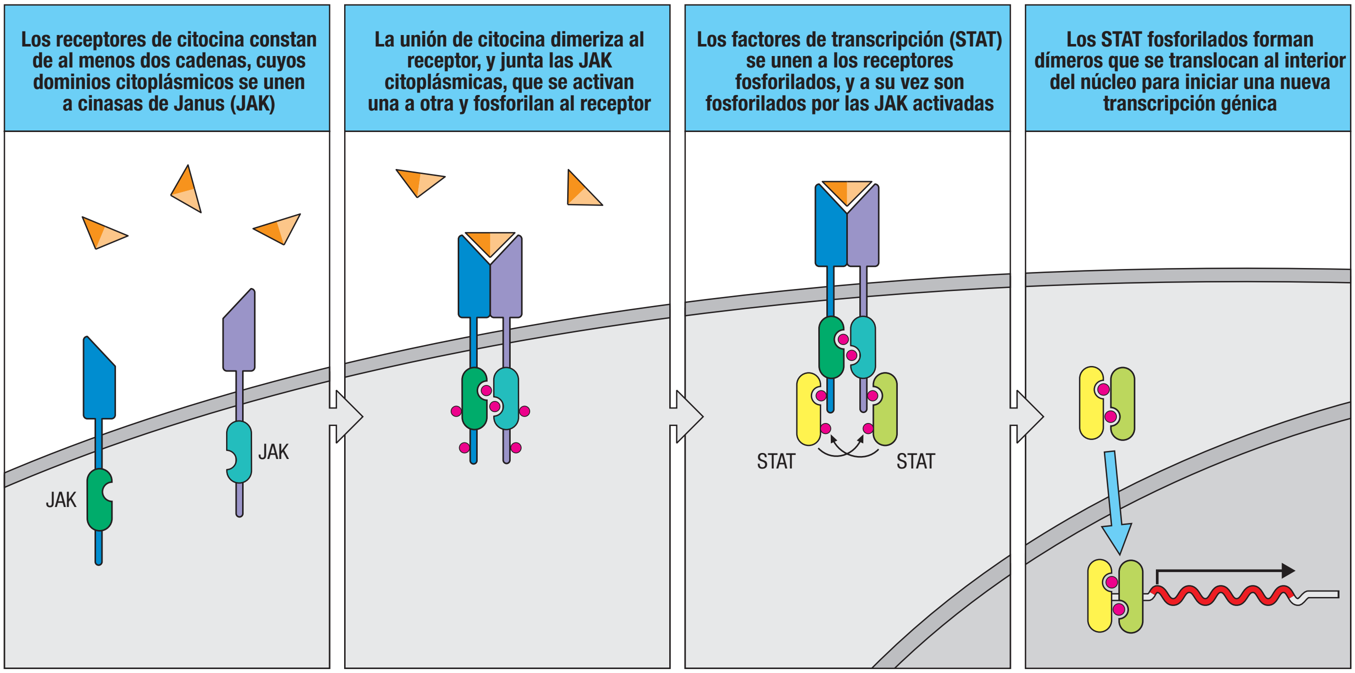

Los receptores de citocina constan de al menos dos cadenas, cuyos dominios citoplásmicos se unen a cinasas de Janus (JAK)
La unión de citocina dimeriza al receptor, y junta las JAK citoplásmicas, que se activan una a otra y fosforilan al receptor
Los factores de transcripción (STAT) se unen a los receptores fosforilados, y a su vez son fosforilados por las JAK activadas
Los STAT fosforilados forman dímeros que se translocan al interior del núcleo para iniciar una nueva transcripción génica
JAK
JAK
STAT
STAT

Fig. 6-30. Los receptores de citocinas emiten señales usando una ruta rápida llamada vía JAK-STAT. Muchas citocinas actúan mediante receptores que se asocian con cinasas de Janus (JAK) citoplásmicas. El receptor consta de al menos dos cadenas, cada una asociada con una JAK específica (primer panel). La unión del ligando dimérico da por resultado la dimerización de las cadenas receptoras, lo que junta las JAK, que pueden fosforilarse una a la otra, activándose a sí mismas. A continuación las JAK activadas fosforilan tirosinas en las colas receptoras (segundo panel). Los miembros de la familia de proteínas STAT (transductores de señal(es) y activadores de la transcripción), que contienen dominios SH2, se unen a receptores fosforilados en sus residuos de tirosina, y son fosforilados ellos mismos por las JAK (tercer panel). Después de la adición de grupos fosfato, las proteínas STAT se dimerizan al unir residuos de fosfotirosina en dominios SH2 y se translocan al núcleo (último panel), donde se unen a diversos genes importantes para la inmunidad adaptativa y activan la transcripción de los mismos.

tirosina reclutan factores de transcripción latentes que contienen SH2 conocidos como **transductores de señal(es) y activadores de la transcripción (STAT)**.

Hay siete STAT (del 1 al 5, y 6a y 6b). La especificidad de un STAT particular para un receptor particular la determina el reconocimiento de la secuencia de fosfotirosina distintiva sobre el receptor activado por el dominio SH2 del STAT. El reclutamiento de un STAT en el receptor activado acerca el STAT a una JAK activada, que entonces puede fosforilarlo. Esto provoca un cambio conformacional en el STAT que permite que se una a otro STAT para formar un dímero. Los STAT pueden formar homodímeros o heterodímeros. Los dímeros de STAT fosforilados ahora se disocian de los receptores y entran al núcleo, donde actúan como factores de transcripción para iniciar la expresión de genes seleccionados. Estos genes regulados por STAT incluyen genes que contribuyen con el crecimiento y con la diferenciación de subgrupos particulares de linfocitos. Un ejemplo de la especificidad de transcripción mediada por los STAT es que el STAT4 es esencial para el desarrollo de células T_H1, mientras que el STAT6 se requiere para el desarrollo de células T_H2.

Los STAT no sólo se activan por receptores de citocina sino también por algunos otros tipos de receptores expresados en células inmunitarias. Además, la transcripción mediada por STAT no es la única vía que puede iniciarse mediante receptores de citocina. Por ejemplo, los receptores de citocina pueden activar la vía de la Ras-cinasa de MAP y la vía del fosfatidilinositol. Se sabe relativamente poco acerca de cómo los receptores de citocina activan estas vías, pero es posible que la capacidad de citocinas estrechamente relacionadas para inducir distintas respuestas biológicas resulte de la activación selectiva de diferentes combinaciones de múltiples vías de señalización posibles.

6-24 La señalización de citocina termina por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa

Dado que las citocinas tienen tantos y tan potentes efectos, la activación de vías de señalización de citocina se debe controlar de manera estrecha; la alteración del control puede provocar efectos patológicos importantes. Diversos mecanismos inhibidores específicos de citocina aseguran que las vías de señalización de citocina puedan interrumpirse con eficiencia. Ya que la señalización de receptores de citocina depende de la fosforilación de residuos de tirosina, la desfosforilación del complejo de receptor mediante tirosinfosfatasas es un importante medio de terminación. Diversas tirosinfosfatasas han sido implicadas en la desfosforilación de receptores de citocina, JAK y STAT; éstas incluyen la SHP, el CD45 y la fosfatasa de células T (TCPTP).

La señalización de citocina también se puede terminar por medio de un proceso de retroalimentación negativa que involucra inhibidores específicos inducidos por la activación de citocina. Una clase de inhibidores contiene las proteínas SOCS, que terminan la señalización de diversos modos, en los que se incluyen la promoción de la ubiquitinación y la degradación subsiguiente de receptores, JAK y STAT. Otra clase de proteínas inhibidoras la forman las proteínas inhibidoras de STAT activados (proteínas PIAS), que también parecen participar en la promoción de la degradación de receptores y componentes de la vía.

6-25 Los receptores que inducen apoptosis activan proteasas intracelulares especializadas llamadas caspasas

La **muerte celular programada** o **apoptosis** (sección 1-14) es un proceso normal básico para el desarrollo y la función apropiados del sistema inmunitario. En particular, tiene una función importante en la terminación de respuestas inmunitarias al deshacerse de células que ya no se necesitan después de que se ha eliminado una infección. También tiene una función clave en el desarrollo linfocitario al eliminar linfocitos en desarrollo que no generan receptores de antígenos funcionales (cap. 4) o que han producido receptores en potencia autorreactivos (cap. 7). La apoptosis es un proceso regulado que es inducido por señales extracelulares específicas (o en algunos casos por la falta de señales necesarias para la supervivencia) y que procede mediante una serie de eventos celulares que incluyen la formación de vesículas en la membrana plasmática, cambios en la distribución de lípidos de membrana y la fragmentación enzimática del DNA cromosómico.

Dos vías generales están involucradas en la señalización de muerte celular. Una, llamada **vía extrínseca de apoptosis**, está mediada por la activación de los llamados **receptores de muerte** por ligandos extracelulares. La ocupación del ligando estimula la apoptosis en la célula que porta el receptor. La otra vía se conoce como **vía intrínseca** o **mitocondrial de apoptosis** y media la muerte celular programada en respuesta a estímulos nocivos, entre los cuales se encuentran la radiación ultravioleta, los fármacos quimioterapéuticos, la inanición y la falta de factores de crecimiento necesarios para la supervivencia. La activación de proteasas especializadas llamadas proteasas de cisteína específicas de ácido aspártico, o **caspasas**, es común para ambas vías.

Al igual que muchas otras proteasas, las caspasas se sintetizan como procaspasas inactivas, en las cuales el dominio catalítico está inhibido por un prodominio adyacente. Las procaspasas se activan por otras caspasas que dividen la proteína para liberar el prodominio inhibidor. Hay dos clases de caspasas comprendidas en la vía apoptósica: las **caspasas iniciadoras** promueven la apoptosis al dividir y activar otras caspasas y las **caspasas efectoras** son las que inician los cambios celulares relacionados con la apoptosis. En la vía extrínseca se usa la caspasa iniciadora, caspasa 8, mientras que en la vía intrínseca se usa la caspasa 9. En ambas vías se usan las caspasas 3, 6 y 7 como caspasas efectoras. Las caspasas efectoras dividen diversas proteínas cruciales para la integridad celular y activan también enzimas que promueven la muerte de la célula. Por ejemplo, dividen y degradan proteínas nucleares, como la lámina B, que se requieren para la integridad estructural del núcleo y activan las endonucleasas que fragmentan el DNA cromosómico.

Primero se considera la vía de apoptosis que parte de receptores de muerte, dado que estos participan en muchas funciones del sistema inmunitario. La activación de la caspasa 8 es el paso crítico en la vía de la apoptosis y empieza con el reclutamiento de su procaspasa iniciadora en el receptor de muerte activado.

Los receptores de muerte son miembros de la familia grande de receptores de TNF, pero se distinguen de otros integrantes de esta familia por un dominio conservado conocido como el **dominio de muerte (DD)** en la parte citoplásmica del receptor. De los receptores de muerte que se expresan en células del sistema inmunitario, **Fas** (CD95) y **TNFR-I** son los que se comprenden mejor. El receptor Fas y su ligando **FasL** se expresan ampliamente, no sólo en el sistema inmunitario. La muerte celular mediada por el receptor Fas ocurre en muchos contextos, incluyendo la protección de sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario (cap. 11), y la regulación y la terminación de respuestas inmunitarias (cap. 8). En la figura 6-31 se muestra la vía de señalización originada por la estimulación del receptor Fas por medio del FasL.

El primer paso de la apoptosis mediada por el receptor Fas es la unión del ligando FasL, que da por resultado su agrupación. Dominios de muerte se unen de manera específica a otros dominios de muerte, y en el momento de la agrupación, los dominios de muerte Fas reclutan proteínas adaptadoras que contienen tanto un dominio de muerte como un dominio adicional que puede unirse a una procaspasa (fig. 6-31). Cada tipo de receptor recluta un adaptador específico; con Fas se llama FADD (dominio de muerte relacionado con Fas). Además del dominio de muerte, el FADD contiene un dominio conocido como dominio efector de muerte (DED), que permite que el FADD reclute a la caspasa iniciadora, procaspasa 8, de modo directo por medio de interacciones con un dominio similar en la enzima. La concentración local alta de caspasa 8 alrededor de los receptores permite que se divida a sí misma, lo que resulta en su autoactivación. Una vez activada, la caspasa iniciadora, caspasa 8, se libera del complejo de receptor y puede activar las caspasas efectoras en flujo descendente.

El TNFR-I usa una vía similar cuando es estimulado por su ligando TNF-α. En algunas células, la señalización del TNFR-I induce apoptosis; en otras células, la señalización de este receptor estimula la inducción de genes que favorecen la respuesta inflamatoria. Se desconoce lo que determina la activación de la apoptosis o la nueva transcripción génica. La hipótesis actual sugiere que las dos respuestas están reguladas por dos diferentes complejos de señalización que pueden montarse mediante el TNFR-I. En ambos casos, el receptor primero recluta un adaptador llamado TRADD, y después las vías divergen. Cuando el TRADD se une al FADD, la vía procede hacia la apoptosis (fig. 6-32). En otras situaciones, sin embargo, el TRADD recluta una cinasa de serina/treonina llamada RIP (proteína de interacción con el receptor) y un adaptador llamado TRAF-2 (factor relacionado con el receptor de TNF-2). Al usar una vía que aún se desconoce, la RIP media la activación del NFκB por medio de la activación de la IKK. El TRAF-2 estimula una vía de señalización de cinasa de MAP que da por resultado la activación de la JNK y del factor de transcripción Jun, un componente del complejo de AP-1 (fig. 6-20).

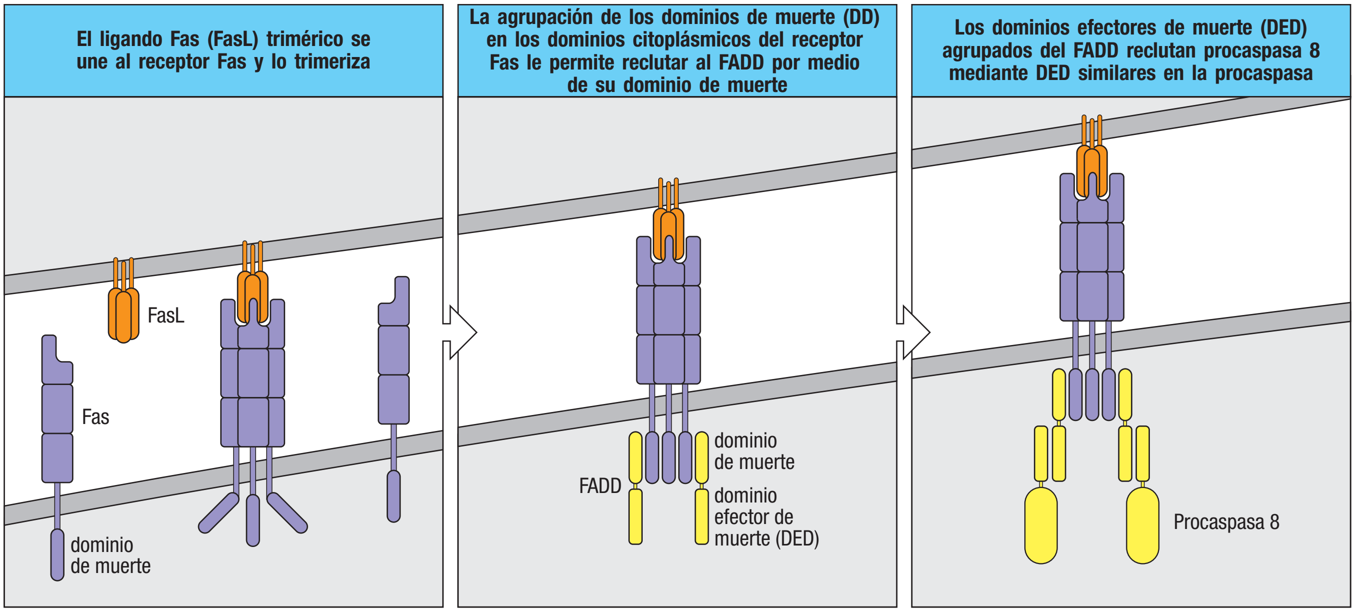


Fig. 6-31. La unión del ligando Fas a su receptor inicia la vía extrínseca de la apoptosis. El receptor de superficie celular Fas contiene un llamado dominio de muerte en su cola citoplásmica. Cuando el ligando Fas (FasL) se une a Fas, se trimeriza el receptor (primer panel). La proteína adaptadora FADD (también conocida como MORT-1) contiene un dominio de muerte y puede unirse a los dominios de muerte agrupados del receptor Fas (segundo panel). FADD también contiene un dominio llamado un dominio efector de muerte (DED) que le permite reclutar la proteasa caspasa 8 (la cual contiene un dominio DED) (tercer panel). La caspasa 8 agrupada se activa a sí misma para liberar una caspasa activa hacia el citoplasma (que no se muestra).

El ligando Fas (FasL) trimérico se une al receptor Fas y lo trimeriza

La agrupación de los dominios de muerte (DD) en los dominios citoplásmicos del receptor Fas le permite reclutar al FADD por medio de su dominio de muerte

Los dominios efectores de muerte (DED) agrupados del FADD reclutan procaspasa 8 mediante DED similares en la procaspasa

6-26 La vía intrínseca de la apoptosis está mediada por la liberación de citocromo *c* desde las mitocondrias

La apoptosis mediante la vía intrínseca se activa cuando la célula experimenta estrés por exposición a estímulos nocivos y no recibe señales extracelulares necesarias para la supervivencia de las células. El paso crucial es la liberación de citocromo *c* desde las mitocondrias, que desencadena la activación de las caspasas. Una vez en el citoplasma, el citocromo *c* se une a una proteína llamada Apaf-1 (factor activador de proteasa apoptósica 1) lo que estimula su oligomerización. A continuación el oligómero Apaf-1 recluta una caspasa iniciadora, la procaspasa 9. La agregación de caspasa 9 permite su autodivisión y la libera para estimular la activación de caspasas efectoras como en las vías de receptores de muerte (fig. 6-33).

La liberación de citocromo *c* es controlada por interacciones entre miembros de la familia Bcl-2 de proteínas. La **familia Bcl-2** de proteínas se define por la presencia de uno o más dominios de homología Bcl-2 (BH) y puede dividirse en dos grupos generales: el formado por miembros que promueven la apoptosis y el que contiene integrantes que la inhiben (fig. 6-34). Algunos miembros de la familia Bcl-2 proapoptósicos, como Bax, Bak y Bok (denominados ejecutores), se unen a las membranas mitocondriales y pueden liberar de manera directa citocromo *c*. Se desconoce cómo hacen esto, pero quizá formen poros en las membranas.

Los miembros de la familia Bcl-2 antiapoptósicos son inducidos por estímulos que promueven la supervivencia celular. La mejor conocida de las proteínas antiapoptósicas es la Bcl-2 misma. El gen *Bcl-2* se identificó por vez primera como un oncogén en un linfoma de células B, y su expresión excesiva en los tumores hace que las células sean más resistentes a estímulos apoptósicos y, así, que tengan más probabilidad de progresar hacia un cáncer invasivo y difícil de eliminar. Otros miembros de la familia inhibidora son Bcl-X_L y Bcl-W. Las proteínas antiapoptósicas funcionan al unirse a la membrana mitocondrial para bloquear la liberación de citocromo *c*. No está claro el mecanismo de inhibición preciso, pero tal vez funcionan al bloquear de modo directo la acción de los miembros proapoptósicos de la familia.

Una segunda familia de miembros de la familia Bcl-2 proapoptósicos es la de las proteínas centinelas, las cuales se activan por medio de estímulos apoptósicos. Una vez activadas, estas proteínas, que incluyen Bad, Bid y PUMA, pueden bloquear la actividad de las proteínas antiapoptósicas o actuar de manera directa para estimular la actividad de las proteínas proapoptósicas ejecutoras.

6-27 Los microbios y sus productos actúan mediante receptores de tipo Toll para activar el NFκB

Los 10 receptores de tipo Toll (TLR) de los seres humanos (11 en los ratones) son una clase de receptores de reconocimiento de patrones que actúan en la inmunidad innata. Los ligandos a los cuales se unen, y sus funciones en la inmunidad innata, se comentan de forma detallada en el capítulo 2. Desde el punto de vista estructural, los TLR son proteínas que atraviesan la membrana una sola vez, caracterizadas por múltiples copias de un motivo con alto contenido de leucina en su dominio extracelular y por uno compartido llamado TIR (receptor Toll-IL-1) en su dominio citoplásmico. Éste también está presente en el receptor para la citocina IL-1, lo que sugiere que los TLR y el receptor de IL-1 usan vías de señalización similares.

La señalización por TLR induce un rango diverso de respuestas que regulan la producción de citocinas inflamatorias, factores quimiotácticos y productos antimicrobianos (cap. 2). Muchas proteínas de señalización diferentes son inducidas por la activación de TLR, entre ellas varias cinasas de MAP y la PI-3-cinasa. Aun así, la vía de señalización de mayor importancia que parte de los TLR, es la activación del NFκB, y esta vía la inicia el dominio TIR. Esta vía está muy conservada en organismos multicelulares y por lo tanto representa una vía muy antigua involucrada en la defensa contra las infecciones.

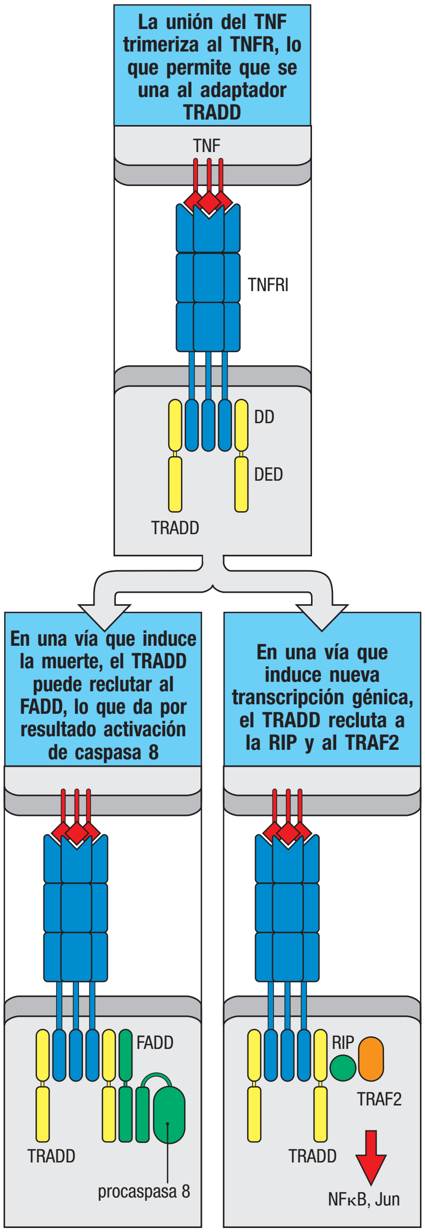

La unión del TNF trimeriza al TNFR, lo que permite que se una al adaptador TRADD
TNF
TNFRI
DD
DED
TRADD
En una vía que induce la muerte, el TRADD puede reclutar al FADD, lo que da por resultado activación de caspasa 8
En una vía que induce nueva transcripción génica, el TRADD recluta a la RIP y al TRAF2
FADD
TRADD
procaspasa 8
RIP
TRAF2
TRADD
NFκB, Jun

Fig. 6-32. Señalización mediada por el receptor de TNF, TNFR-I. Al igual que el receptor Fas, el TNFR-I contiene un dominio de muerte (DD) citoplásmico, que recluta el adaptador TRADD, el cual también contiene un dominio de muerte. El TRADD puede ensamblar dos complejos de señalización diferentes. Mediante una interacción DD-DD, el TRADD puede reclutar al FADD, lo que provoca la activación de la caspasa 8 y la apoptosis (panel inferior izquierdo; fig. 6-31). En una segunda vía, TRADD también puede reclutar una cinasa de serina/treonina llamada RIP, y una proteína adaptadora conocida camo TRAF-2. La RIP activa a la IKK, lo que da por resultado la activación del NFκB. El TRAF-2 estimula la vía de señalización JNK, lo que origina la fosforilación de Jun. Se desconoce cómo una vía se elige en lugar de otra.

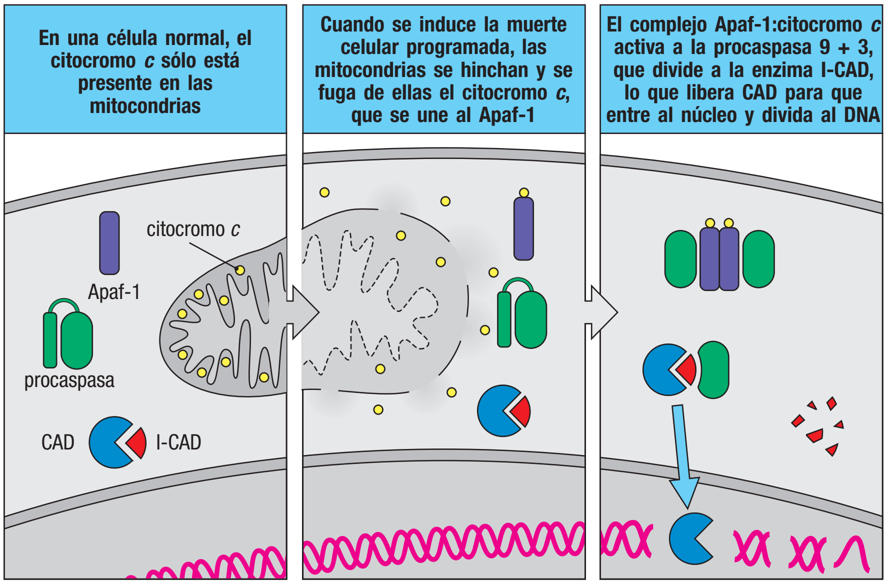

En una célula normal, el citocromo *c* sólo está presente en las mitocondrias
Cuando se induce la muerte celular programada, las mitocondrias se hinchan y se fuga de ellas el citocromo *c*, que se une al Apaf-1
El complejo Apaf-1:citocromo *c* activa a la procaspasa 9 + 3, que divide a la enzima I-CAD, lo que libera CAD para que entre al núcleo y divida al DNA
citocromo *c*
Apaf-1
procaspasa
CAD
I-CAD

Fig. 6-33. En la vía intrínseca, la liberación de citocromo *c* desde las mitocondrias induce la muerte celular programada. En células normales, el citocromo *c* está confinado en las mitocondrias (primer panel). Sin embargo, durante estimulación de la vía intrínseca, las mitocondrias se hinchan, lo que permite que haya escape de citocromo *c* hacia el citosol (segundo panel). Ahí interactúa con la proteína Apaf-1, lo que forma un complejo citocromo *c*:Apaf-1 que recluta procaspasa 9. La agrupación de procaspasa 9 la activa, lo que le permite dividir caspasas en flujo descendente, como la caspasa 3, lo que origina la activación de enzimas como I-CAD, que pueden dividir el DNA (tercer panel).

Al igual que los dominios de muerte, los dominios TIR se unen a otros dominios TIR. La unión de un ligando a un TLR induce un cambio conformacional que permite que su dominio TIR intracelular se una a una proteína adaptadora la cual también contiene un dominio TIR. Hay cinco adaptadores TIR identificados, el mejor conocido de ellos es el MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88). Muchas de las diferencias de señalización entre diferentes TLR pueden atribuirse al uso de diversos adaptadores.

Aquí se ilustra la vía de señalización usada por el TLR-4, que es el receptor de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos que se encuentra sobre los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas. El LPS se une primero a una proteína de unión a LPS circulante (LBP), que le permite unirse a la proteína de superficie celular CD14 (fig. 6-35). La proteína CD14 unida al ligando interactúa entonces con el TLR-4. Este último media dos vías de señalización conocidas como la dependiente de MyD88 y la independiente de MyD88, respectivamente. En la primera, el TLR-4 recluta de modo directo a MyD88 en la cola citoplásmica. Este adaptador tiene un dominio TIR en un extremo, por medio del cual se une al receptor, y un dominio de muerte en el otro. Luego de unirse al receptor, el dominio de muerte MyD88 recluta y activa una proteincinasa de serina/treonina conocida como cinasa relacionada con el receptor de interleucina 1 (IRAK), que también posee un dominio de muerte. La IRAK activada después se une al adaptador del TRAF-6, que activa a una MAPKKK llamada TAK1, misma que fosforila y activa al complejo IKK. Este último libera al NFκB de su inhibidor IκB de manera que puede translocarse al núcleo (sección 6-16). Además, la TAK1 también estimula la activación de la JNK y de otra clase de cinasas de MAP llamada familia p38.

El TLR-4 también puede emitir señales mediante una vía independiente de MyD88 para estimular la producción de la proteína antiviral interferón (IFN)-β

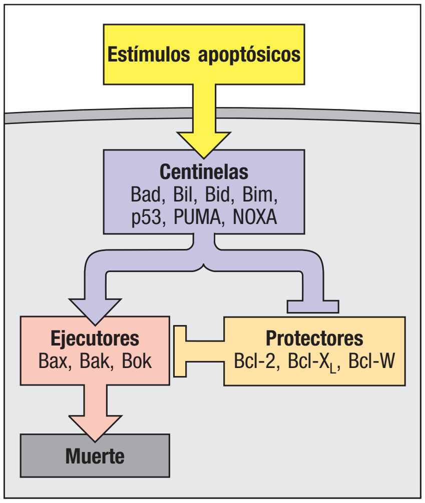

Estímulos apoptósicos
Centinelas
Bad, Bil, Bid, Bim, p53, PUMA, NOXA
Ejecutores
Bax, Bak, Bok
Protectores
Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W
Muerte

Fig. 6-34. Esquema general de la regulación de la vía intrínseca por proteínas de la familia Bcl-2. Estímulos apoptósicos extracelulares activan a un grupo de proteínas proapoptósicas (centinelas). Éstas pueden bloquear la protección proporcionada por proteínas protectoras, promotoras de supervivencia, o activar de modo directo proteínas proapoptósicas, ejecutoras. En células de los mamíferos, la apoptosis está mediada por las proteínas ejecutoras Bax, Bak y Bok. En células normales, se evita que estas proteínas actúen por medio de las proteínas protectoras (Bcl-2, Bcl-X_L y Bcl-W). Las proteínas ejecutoras liberadas o activadas causan la emanación de citocromo *c* y la muerte celular subsiguiente (fig. 6-33).

(sección 2-29). Como se ilustra en la figura 6-36, el TLR4 puede reclutar otro adaptador portador del dominio TIR llamado TRIF. Al igual que el MyD88, el TRIF activado puede unirse al TRAF-6 para activar al NFκB. Al contrario del MyD88, el TRIF también puede unirse a cinasas poco comunes llamadas IκKε y TBK1. Éstas activan factores de transcripción llamados IRF (factores reguladores de interferón) que participan en la estimulación de la transcripción de interferón (IFN)-β. De este modo, el TRIP adaptador permite al TLR-4 emitir señales para inducir la producción de IFN-β además de la activación del NFκB.

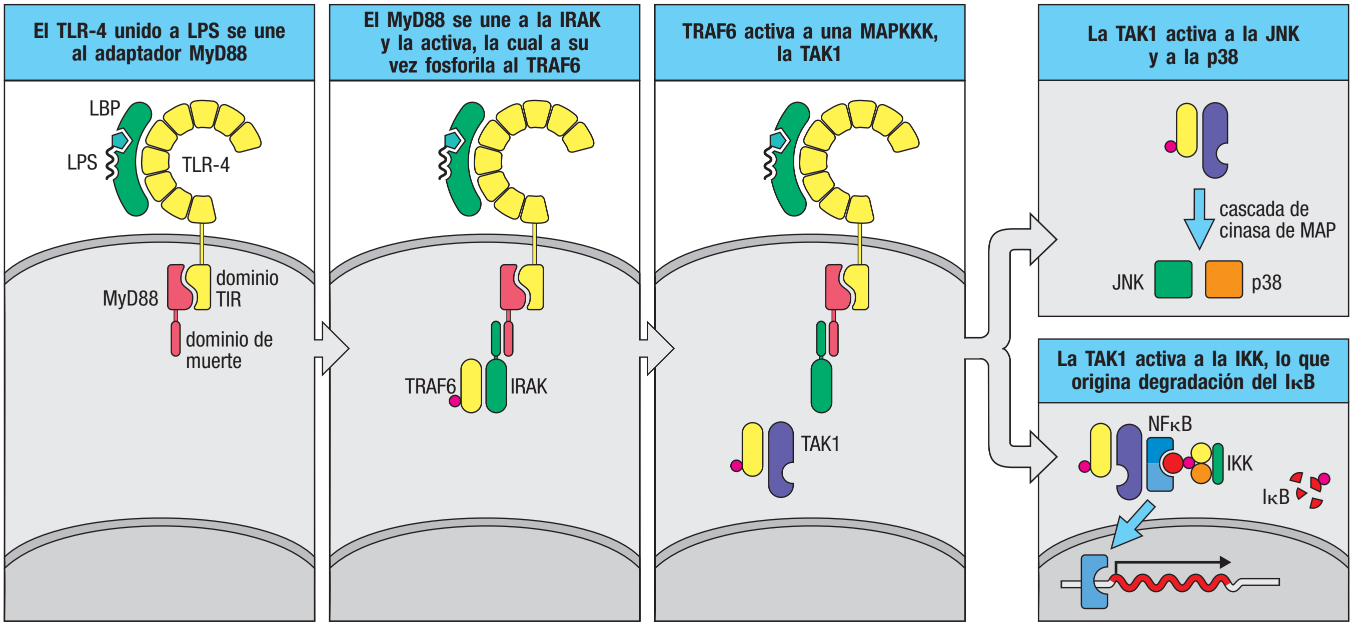
Inmunodeficiencia y displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X

6-28 Péptidos bacterianos, mediadores de respuestas inflamatorias, y quimiocinas emiten señales por medio de miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G

Otra manera en la cual las células del sistema inmunitario innato pueden detectar infecciones, es al unirse a péptidos bacterianos que contienen *N*-formilmetionina (o fMet), un aminoácido modificado que se presenta sólo en procariotas. El recipiente que reconoce estos péptidos se conoce como receptor fMet-Leu-Phe (fMLP), a causa de un tripéptido por el cual tiene gran afinidad, aunque no se une sólo a dicho tripéptido. El receptor fMLP pertenece a una familia de receptores antigua y ampliamente distribuida que tiene siete segmentos transmembrana; los miembros mejor caracterizados de esta familia son los fotorreceptores rodopsina y bacteriorrodopsina. En el sistema inmunitario, los miembros de esta familia de receptores tienen varias funciones esenciales; los receptores de las anafilatoxinas (sección 2-20) y de las quimiocinas (sección 2-24) pertenecen a esta familia.

Los receptores de esta familia usan el mismo mecanismo de señalización: la unión al ligando activa un miembro de una clase de proteínas de unión a GTP llamadas **proteínas G**. Éstas a veces se llaman "proteínas G heterotriméricas" (para distinguirlas de la familia de GTPasas "pequeñas" tipificadas por Ras) porque cada una está formada por tres subunidades: Gα, Gβ y Gγ. La subunidad Gα es similar a la subunidad única de las GTPasas pequeñas y funciona del mismo modo; es funcional cuando está unida a GTP e inactiva cuando porta GDP. A grandes rasgos, se conocen 20 proteínas G heterotriméricas, cada una de las cuales interactúa con diferentes receptores de superficie celular y transmite señales a distintas vías intracelulares. En estado de reposo, la proteína G es inactiva, no está

Fig. 6-35. Los receptores de tipo Toll activan al NFκB. Los receptores de tipo Toll (TLR) activan al NFκB mediante una vía cuyas primeras etapas son diferentes a las de aquella que parte de los receptores de antígenos o de los receptores de TNF. Los TLR emiten señales por medio de un dominio que se encuentra en sus colas citoplásmicas llamado dominio TIR, que recluta una familia de proteínas adaptadoras que contienen el mismo dominio. El mejor estudiado de estos adaptadores es el MyD88. Además de su dominio TIR, el MyD88 contiene un dominio de muerte (DD), mediante el cual activa y recluta la cinasa de serina/treonina IRAK. La IRAK activada recluta al adaptador TRAF-6, lo que estimula la activación de la TAK1, una MAPKKK. Ésta, estimula la activación de la IKK, lo que da por resultado la destrucción del IκB y la activación del NFκB. La TAK1 también estimula la activación de las cinasas de MAP JNK y p38.


El TLR-4 unido a LPS se une al adaptador MyD88
LBP
LPS
TLR-4
MyD88
dominio TIR
dominio de muerte
El MyD88 se une a la IRAK y la activa, la cual a su vez fosforila al TRAF6
TRAF6
IRAK
TRAF6 activa a una MAPKKK, la TAK1
TAK1
La TAK1 activa a la JNK y a la p38
cascada de cinasa de MAP
JNK
p38
La TAK1 activa a la IKK, lo que origina degradación del IκB
NFκB
IKK
IκB

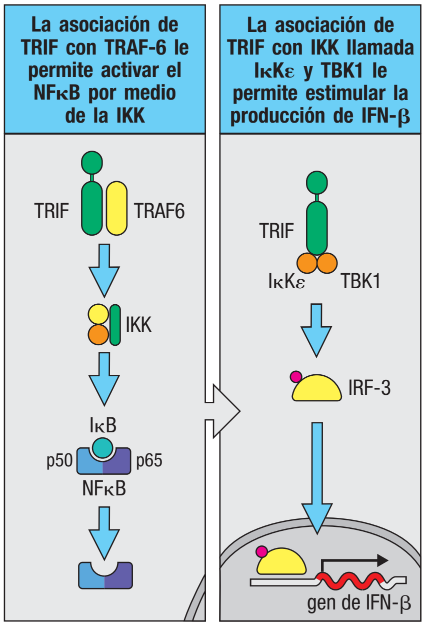
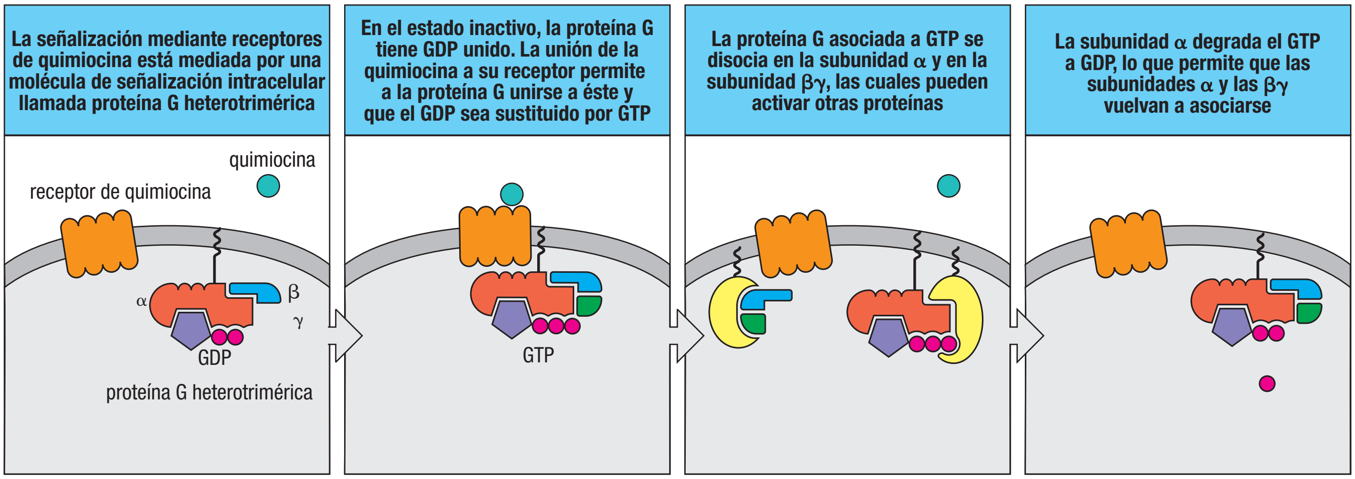

La asociación de TRIF con TRAF-6 le permite activar el NFκB por medio de la IKK
TRIF
TRAF6
IKK
IκB
p50
p65
NFκB
La asociación de TRIF con IKK llamada IκKε y TBK1 le permite estimular la producción de IFN-β
TRIF
IκKε
TBK1
IRF-3
gen de IFN-β

Fig. 6-36. La señalización independiente del MyD88 desde los TLR está mediada por TRIF. El TLR-4 también emite señales por medio de la vía de señalización independiente de MyD88. En ésta, una proteína adaptadora que contiene el dominio TIR, llamada TRIF, se recluta en el receptor en lugar de MyD88. TRIF puede unirse de manera directa a TRAF-6 y, en consecuencia, puede estimular la activación del NFκB. TRIF también puede activar a dos cinasas de serina/treonina llamadas IκKε y TBK1. La activación de estas cinasas estimula al factor regulador de interferón (IRF), un factor de transcripción que estimula la transcripción del gen de interferón (IFN)-β.

asociada con el receptor y tiene una molécula de GDP unida a la subunidad α. Cuando el receptor se une a su ligando, un cambio conformacional en el receptor permite que se una a la proteína G, lo que resulta en el desplazamiento del GDP de la proteína G y su reemplazo por GTP. La proteína G ahora se disocia en dos componentes, la subunidad α y un complejo de subunidades β y γ; cada uno de estos componentes puede interactuar con otros componentes celulares para transmitir y amplificar las señales. La actividad de GTPasa intrínseca de la subunidad α da por resultado la hidrólisis de GTP a GDP, permitiendo que las subunidades α y las βγ se asocien de nuevo (fig. 6-37). Puesto que la velocidad intrínseca de hidrólisis de GTP por subunidades α es relativamente baja, la actividad de la señalización de proteínas G heterotriméricas *in vivo* es regulada por una familia de proteínas activadoras de GTPasa conocida como proteínas RGS, que aceleran la velocidad de hidrólisis de GTP.

Las dianas enzimáticas importantes para las subunidades de proteína G activas son la ciclasa de adenilato, que produce el segundo mensajero de AMP cíclico, la fosfolipasa C, cuya activación origina IP_3 y Ca^{2+}, tirosincinasas como BTK y reguladores de las proteínas G de la familia Ras. Estos segundos mensajeros a su vez activan diversas vías intracelulares que afectan el metabolismo, la motilidad, la expresión génica y la división celular. De esta manera, la activación de receptores acoplados a proteínas G puede tener una amplia variedad de efectos dependiendo de la naturaleza precisa del receptor y de las proteínas G con las que

Fig. 6-37. Receptores con siete dominios transmembrana emiten señales mediante el acoplamiento con proteínas G heterodiméricas. Receptores con siete dominios transmembrana, como los receptores de quimiocina, emiten señales por medio de proteínas de unión a GTP conocidas como proteínas G heterodiméricas. En el estado inactivo, la subunidad α de la proteína G está unida a GDP y se relaciona con otras dos subunidades llamadas β y γ. Cuando el ligando se une al receptor, el receptor interactúa con el complejo de proteína G, lo que origina la sustitución de GDP por GTP. Esto desencadena la disociación del complejo en dos partes, la subunidad α y la subunidad β/γ, las cuales pueden activar otras proteínas en la superficie interna de la membrana celular. La respuesta activada cesa cuando la actividad de GTPasa intrínseca de la subunidad α degrada el GTP a GDP, lo que permite que las subunidades α y β/γ se asocien de nuevo.


La señalización mediante receptores de quimiocina está mediada por una molécula de señalización intracelular llamada proteína G heterotrimérica
quimiocina
receptor de quimiocina
α
β
γ
GDP
proteína G heterotrimérica
En el estado inactivo, la proteína G tiene GDP unido. La unión de la quimiocina a su receptor permite a la proteína G unirse a éste y que el GDP sea sustituido por GTP
GTP
La proteína G asociada a GTP se disocia en la subunidad α y en la subunidad βγ, las cuales pueden activar otras proteínas
La subunidad α degrada el GTP a GDP, lo que permite que las subunidades α y las βγ vuelvan a asociarse

interactúa, así como las diferentes vías en flujo descendente que se activan en diferentes tipos de células.

Resumen

Muchas señales diferentes rigen la conducta de los linfocitos; sólo algunas de ellas se suministran mediante los receptores de antígenos. El desarrollo, la activación y la longevidad de los linfocitos son claramente influidos por dichos receptores; sin embargo, estos procesos también son regulados por otras señales extracelulares. Otras señales se suministran de diversos modos. Una vía de señalización antigua con una función en la defensa del hospedador parte rápidamente del receptor de IL-1 o de los receptores de tipo Toll para iniciar la degradación de la proteína inhibidora IκB y la liberación del factor de transcripción NFκB, que puede entrar entonces al núcleo y activar la transcripción de genes específicos, muchos involucrados en la inmunidad innata. Casi todas las citocinas emiten señales por medio de una vía expresa que enlaza cinasas JAK relacionadas con receptor, con proteínas de transcripción STAT preformadas, que después de la fosforilación se dimerizan mediante sus dominios SH2 y se dirigen hacia el núcleo. Los linfocitos activados se programan para morir cuando el receptor Fas que expresan se une al ligando Fas. Esto transmite una señal de muerte, que activa una cascada de proteasas que desencadena apoptosis. La apoptosis de los linfocitos es inhibida por algunos miembros de la familia de Bcl-2 intracelular, y promovida por otros. Entender el cuadro completo de las señales procesadas por linfocitos a medida que se desarrollan, circulan, responden a antígenos y mueren es un prospecto demasiado excitante.

Resumen del capítulo 6

La señalización por receptores de superficie celular de muchas clases es crucial para la capacidad del sistema inmunitario para responder de manera apropiada a agentes patógenos extraños. La importancia de estas vías de señalización se demuestra por las muchas enfermedades que se deben a señales aberrantes, que incluyen enfermedades tanto de inmunodeficiencia como autoinmunitarias. Las características comunes de muchas vías de señalización son la generación de segundos mensajeros, como calcio y fosfoinosítidos, y la activación de cinasas de serina/treonina y de tirosina. Un concepto importante en el inicio de las vías de señalización por proteínas receptoras es el reclutamiento de proteínas de señalización en la membrana plasmática, y el montaje de complejos de señalización de múltiples proteínas. En muchos casos, la transducción de señales conduce a la activación de factores de transcripción que provocan de modo directo o indirecto la proliferación, la diferenciación y la función efectora de linfocitos activados. Otras funciones de la transducción de señales son mediar cambios en el citoesqueleto importantes para las funciones celulares, como migración y cambios de morfología.

Si bien se comienzan a entender los circuitos básicos de las vías de transducción de señales, es importante tener en mente que todavía no se comprende por qué estas vías son tan complejas. La complejidad de las vías de señalización podría tener funciones en propiedades como la amplificación, la robustez, la diversidad y la eficiencia de respuestas de señalización. Un objetivo importante para el futuro será entender de qué manera los principios de diseño de cada vía de señalización contribuyen con la calidad y la sensibilidad particulares necesarias para respuestas de señalización específicas.

Preguntas

6-1 *Coméntese la participación de la fosfotirosina en la transducción de señales.*

6-2 *Descríbanse diferentes mecanismos usados para reclutar moléculas emisoras de señal en la membrana plasmática.*

6-3 *¿Cuáles son algunas de las ventajas de usar complejos de muchas proteínas de señalización para la transducción de señales?*

6-4 *¿Cómo se regulan las proteínas G?*

6-5 *¿De qué modo se activa la fosforilasa C-γ por señalización de célula T?*

6-6 *Descríbanse tres vías usadas por las células del sistema inmunitario para activar al NFκB.*

6-7 *Menciónense al menos tres diferencias entre la señalización de receptor de célula T y de célula B.*

6-8 *Especúlese la razón de que los miembros de la familia CD28 sean reguladores tanto positivos como negativos de la activación de células T.*

6-9 *Compárese la vía intrínseca con la vía extrínseca de la apoptosis.*

6-10 *Sugiéranse algunas razones por las cuales las vías de señalización son tan complicadas.*

Referencias generales

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P.: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Gomperts, B., Kramer, I., Tatham, P.: *Signal Transduction*. San Diego: Elsevier, 2002.

Referencias de sección

6-1 Los receptores transmembrana convierten señales extracelulares en eventos bioquímicos intracelulares

Lin, J., and Weiss, A.: **T cell receptor signalling.** *J. Cell Sci.* 2001, **114**:243–244.

Weiss, A., and Littman, D.R.: **Signal transduction by lymphocyte antigen receptors.** *Cell* 1994, **76**:263–274.

6-2 La transducción de señal intracelular a menudo ocurre en grandes complejos multiproteínicos de señalización

Pawson, T.: **Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems.** *Cell* 2004, **116**:191–203.

Pawson, T., and Nash, P.: **Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains.** *Science* 2003, **300**:445–452.

Pawson, T., and Scott, J.D.: **Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins.** *Science* 1997, **278**:2075–2080.

6-3 La activación de algunos receptores genera moléculas pequeñas que actúan como segundos mensajeros

Kresge, N., Simoni, R.D., and Hill, R.L.: **Earl W. Sutherland's discovery of cyclic adenine monophosphate and the second messenger system.** *J. Biol Chem.* 2005, **280**:39–40.

Rall, T.W., and Sutherland, E.W.: **Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles.** *J. Biol Chem.*1958, **232**:1065–1076.

6-4 Las proteínas G pequeñas actúan como interruptores moleculares en muchas vías de señalización

Cantrell, D.A.: **GTPases and T-cell activation.** *Immunol. Rev.* 2003, **192**:122.

Etienne-Manneville, S., and Hall, A.: **Rho GTPases in cell biology.** *Nature* 2002, **420**:629–635.

Mitin, N., Rossman, K.L., and Der, C.J.: **Signaling interplay in Ras superfamily function.** *Curr. Biol.* 2005, **15**:R563–R574.

6-5 Las proteínas de señalización se fijan en la membrana por medio de diversos mecanismos

Buday, L.: **Membrane-targeting of signaling molecules by SH2/SH3 domain-containing adaptor proteins.** *Biochim. Biophys. Acta* 1999, **1422**:187.

Kanai, F., Liu, H., Field, S.J., Akbary, H., Matsuo, T., Brown, G.E., Cantley, L.C., and Yaffe, M.B.: **The PX domains of p47phox and p40phox bind to lipid products of PI(3)K.** *Nat. Cell Biol.* 2001, **3**:675–678.

Kholodenko, B.N., Hoek, J.B., and Westerhoff, H.V.: **Why cytoplasmic signaling proteins should be recruited to cell membranes.** *Trends Cell Biol.* 2000, **10**:173–178.

Lemmon, M.A.: **Phosphoinositide recognition domains.** *Traffic* 2003, **4**:201–213.

6-6 Las proteínas de transducción de señales están organizadas en la membrana plasmática en estructuras llamadas balsas lipídicas

Hancock, J.F.: **Lipid rafts: contentious only from simplistic standpoints.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006, **7**:456–462.

Harder, T.: **Lipid raft domains and protein networks in T-cell receptor signal transduction.** *Curr. Opin. Immunol.* 2004, **16**:353–359.

Horejsi, V.: **Lipid rafts and their roles in T-cell activation.** *Microbes Infect.* 2005, **7**:310–316.

Shaw, A.S.: **Lipids rafts, now you see them, now you don't.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:1139-1142

6-7 La degradación proteínica tiene una función importante en la terminación de las respuestas de señalización

Ciechanover, A.: **Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005, **6**:79–87.

Katzmann, D.J., Odorizzi, G., and Emr, S.D.: **Receptor downregulation and multivesicular-body sorting.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:893–905.

Liu, Y.C., Penninger, J., and Karin, M.: **Immunity by ubiquitylation: a reversible process of modification.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:941–952.

6-8 Las cadenas variables de los receptores de antígenos se asocian con cadenas accesorias invariables que llevan a cabo la función de señalización del receptor

Call, M.E., Pyrdol, J., Wiedmann, M., and Wucherpfennig, K.W.: **The organizing principle in the formation of the T cell receptor-CD3 complex.** *Cell* 2002, **111**:967–979.

Exley, M., Terhorst, C., and Wileman, T.: **Structure, assembly and intracellular transport of the T cell receptor for antigen.** *Semin. Immunol.* 1991, **3**:283–297.

6-9 Los linfocitos son muy sensibles a sus antígenos específicos

Gil, D., Schamel, W.W., Montoya, M., Sanchez-Madrid, F., and Alarcon, B.: **Recruitment of Nck by CD3 epsilon reveals a ligand-induced conformational change essential for T cell receptor signaling and synapse formation.** *Cell* 2002, **109**:901–912.

Harding, C.V., and Unanue, E.R.: **Quantitation of antigen-presenting cell MHC class II/peptide complexes necessary for T-cell stimulation.** *Nature* 1990, **346**:574–576.

Irvine, D.J., Purbhoo, M.A., Krogsgaard, M., and Davis, M.M.: **Direct observation of ligand recognition by T cells.** *Nature* 2002, **419**:845–849.

Krogsgaard, M., Li, Q.J., Sumen, C., Huppa, J.B., Huse, M., and Davis, M.M.: **Agonist/endogenous peptide-MHC heterodimers drive T cell activation and sensitivity.** *Nature* 2005, **434**:238–243.

Li, Q.J., Dinner, A.R., Qi, S., Irvine, D.J., Huppa, J.B., Davis, M.M., and Chakraborty, A.K.: **CD4 enhances T cell sensitivity to antigen by coodinating Lck accumulation at the immunological synapse.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:791–799.

6-10 La unión al antígeno provoca la fosforilación de las secuencias ITAM relacionadas con los receptores de antígenos

Irving, B.A., and Weiss, A.: **The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways.** *Cell* 1991, **64**:891–901.

Letourneur, F., and Klausner, R.D.: **Activation of T cells by a tyrosine kinase activation domain in the cytoplasmic tail of CD3 epsilon.** *Science* 1992, **255**:79–82.

Romeo, C., and Seed, B.: **Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides.** *Cell* 1991, **64**:1037–1046.

6-11 En las células T, ITAM totalmente fosforilados, se unen a la cinasa ZAP-70 y le permiten activarse

Chan, A.C., Dalton, M., Johnson, R., Kong, G.H., Wang, T., Thoma, R., and Kurosaki, T.: **Activation of ZAP-70 kinase activity by phosphorylation of tyrosine 493 is required for lymphocyte antigen receptor function.** *EMBO J.* 1995, **14**:2499–2508.

Chan, A.C., Iwashima, M., Turck, C.W., and Weiss, A.: **ZAP-70: a 70 kd protein-tyrosine kinase that associates with the TCR zeta chain.** *Cell* 1992, **71**:649–662.

Gauen, L.K., Zhu, Y., Letourneur, F., Hu, Q., Bolen, J.B., Matis, L.A., Klausner, R.D., and Shaw, A.S.: **Interactions of p59fyn and ZAP-70 with T-cell receptor activation motifs: defining the nature of a signalling motif.** *Mol. Cell Biol.* 1994, **14**:3729–3741.

Iwashima, M., Irving, B.A., van Oers, N.S., Chan, A.C., and Weiss, A.: **Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases.** *Science* 1994, **263**:1136–1139.

6-12 La proteína ZAP-70 activada fosforila proteínas de andamiaje que median muchos de los efectos en flujo descendente de la señalización de los receptores de antígenos

Janssen, E., and Zhang, W.: **Adaptor proteins in lymphocyte activation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:269–276.

Jordan, M.S., Singer, A.L., and Koretzky, G.A.: **Adaptors as central mediators of signal transduction in immune cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:110–116.

Samelson, L.E.: **Signal transduction mediated by the T cell antigen receptor: the role of adapter proteins.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:371–394.

6-13 PLC-γ se activa por tirosincinasas Tec

Berg, L.J., Finkelstein, L.D., Lucas, J.A., and Schwartzberg, P.L.: **Tec family kinases in T lymphocyte development and function.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:549–600.

Lewis, C.M., Broussard, C., Czar, M.J., and Schwartzberg, P.L.: **Tec kinases: modulators of lymphocyte signaling and development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:317–325.

6-14 La activación de la proteína G pequeña Ras activa una cascada de cinasa de MAP, lo cual provoca la producción del factor de transcripción AP-1

Downward, J., Graves, J.D., Warne, P.H., Rayter, S., and Cantrell, D.A.: **Stimulation of p21ras upon T-cell activation.** *Nature* 1990, **346**:719–723.

Leevers, S.J., and Marshall, C.J.: **Activation of extracellular signal-regulated kinase, ERK2, by p21ras oncoprotein.** *EMBO J.* 1992, **11**:569–574.

Thomas, G.: **MAP kinase by any other name smells just as sweet.** *Cell* 1992, **68**:3–6.

6-15 El factor de transcripción NFAT es activado de manera indirecta por Ca^{2+}

Hogan, P.G., Chen, L., Nardone, J., and Rao, A.: **Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT.** *Genes Dev.* 2003, **17**:2205–2232.

Macian, F., Lopez-Rodriguez, C., and Rao, A.: **Partners in transcription: NFAT and AP-1.** *Oncogene* 2001, **20**:2476–2489.

6-16 El factor de transcripción NFκB se activa por las acciones de la proteincinasa C

Matsumoto, R., Wang, D., Blonska, M., Li, H., Kobayashi, M., Pappu, B., Chen, Y., Wang, D., and Lin, X.: **Phosphorylation of CARMA1 plays a critical role in T cell receptor-mediated NF-κB activation.** *Immunity* 2005, **23**:575–585.

Rueda, D., and Thome, M.: **Phosphorylation of CARMA1: the link(er) to NF-κB activation.** *Immunity* 2005, **23**:551–553.

Sommer, K., Guo, B., Pomerantz, J.L., Bandaranayake, A.D., Moreno-Garcia, M.E., Ovechkina, Y.L., and Rawlings, D.J.: **Phosphorylation of the CARMA1 linker controls NF-κB activation.** *Immunity* 2005, **23**:561–574.

6-17 La lógica de la señalización de los receptores de células B es similar a la de la señalización de los receptores de células T, pero algunos de los componentes de la señalización son específicos de las células B

Cambier, J.C., Pleiman, C.M., and Clark, M.R.: **Signal transduction by the B cell antigen receptor and its coreceptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:457–486.

DeFranco, A.L., Richards, J.D., Blum, J.H., Stevens, T.L., Law, D.A., Chan, V.W., Datta, S.K., Foy, S.P., Hourihane, S.L., Gold, M.R., *et al.*: **Signal transduction by the B-cell antigen receptor.** *Ann. NY Acad. Sci.* 1995, **766**:195–201.

Kurosaki, T.: **Functional dissection of BCR signaling pathways.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:276–281.

6-18 Los ITAM también se encuentran en otros receptores ubicados sobre los leucocitos, que emiten señales para la activación celular

Daeron, M.: **Fc receptor biology.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:203–234.

Lanier, L.L., and Bakker, A.B.: **The ITAM-bearing transmembrane adaptor DAP12 in lymphoid and myeloid cell function.** *Immunol. Today* 2000, **21**:611–614.

6-19 La proteína de superficie celular CD28 es un receptor coestimulador para células T indiferenciadas

Acuto, O., and Michel, F.: **CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:939–951.

Frauwirth, K.A., Riley, J.L., Harris, M.H., Parry, R.V., Rathmell, J.C., Plas, D.R., Elstrom, R.L., June, C.H., and Thompson, C.B.: **The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism.** *Immunity* 2002, **16**:769–777.

6-20 Los receptores inhibidores localizados sobre los linfocitos ayudan a regular las respuestas inmunitarias

Chen, L.: **Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:336–347.

Lanier, L.L.: **NK cell receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:359–393.

McVicar, D.W., and Burshtyn, D.N.: **Intracellular signaling by the killer immunoglobulin-like receptors and Ly49.** *Sci. STKE* **2001**:re1. doi:10.1126/stke.2001.75.re1.

Moretta, A., Biassoni, R., Bottino, C., and Moretta, L.: **Surface receptors delivering opposite signals regulate the function of human NK cells.** *Semin. Immunol.* 2000, **12**:129–138.

Riley, J.L., and June, C.H.: **The CD28 family: a T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation.** *Blood* 2005, **105**:13–21.

Rudd, C.E., and Schneider, H.: **Unifying concepts in CD28, ICOS and CTLA4 co-receptor signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:544–556.

Sharpe, A.H., and Freeman, G.J.: **The B7-CD28 superfamily.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:116–126.

Tomasello, E., Blery, M., Vely, F., and Vivier, E.: **Signaling pathways engaged by NK cell receptors: double concerto for activating receptors, inhibitory receptors and NK cells.** *Semin. Immunol.* 2000, **12**:139–147.

6-21 Las citocinas por lo general activan vías de señalización rápidas que terminan en el núcleo

Fu, X.Y.: **A transcription factor with SH2 and SH3 domains is directly activated by an interferon α-induced cytoplasmic protein tyrosine kinase(s).** *Cell* 1992, **70**:323–335.

Schindler, C., Shuai, K., Prezioso, V.R., and Darnell, J.E., Jr.: **Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor.** *Science* 1992, **257**:809–813.

6-22 Los receptores de citocina forman dímeros y trímeros en la unión a ligandos

de Vos, A.M., Ultsch, M., and Kossiakoff, A.A.: **Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex.** *Science* 1992, **255**:306–312.

Ihle, J.N.: **Cytokine receptor signalling.** *Nature* 1995, **377**:591–594.

6-23 Los receptores de citocina están asociados a la familia JAK de tirosincinasas que activan factores de transcripción STAT

Leonard, W.J., and O'Shea, J.J.: **Jaks and STATs: biological implications.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:293–322.

Levy, D.E., and Darnell, J.E., Jr.: **Stats: transcriptional control and biological impact.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:651–662.

6-24 La señalización de citocina termina por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa

Shuai, K., and Liu, B.: **Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:900–911.

Yasukawa, H., Sasaki, A., and Yoshimura, A.: **Negative regulation of cytokine signaling pathways.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:143–164.

6-25 Los receptores que inducen apoptosis activan proteasas intracelulares especializadas llamadas caspasas

Aggarwal, B.B.: **Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:745–756.

Bishop, G.A.: **The multifaceted roles of TRAFs in the regulation of B-cell function.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:775–786.

Siegel, R.M.: **Caspases at the crossroads of immune-cell life and death.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:308–317.

6-26 La vía intrínseca de la apoptosis está mediada por la liberación de citocromo *c* desde las mitocondrias

Borner, C.: **The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions.** *Mol. Immunol.* 2003, **39**:615–647.

Hildeman, D.A., Zhu, Y., Mitchell, T.C., Kappler, J., and Marrack, P.: **Molecular mechanisms of activated T cell death *in vivo*.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:354–359.

Strasser, A.: **The role of BH3-only proteins in the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:189–200.

6-27 Los microbios y sus productos actúan mediante receptores de tipo Toll para activar el NFκB

Akira, S., and Takeda, K.: **Toll-like receptor signalling.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:499–511.

Barton, G.M., and Medzhitov, R.: **Toll-like receptor signaling pathways.** *Science* 2003, **300**:1524–1525.

Beutler, B.: **Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling.** *Nature* 2004, **430**:257–263.

Beutler, B., Hoebe, K., Du, X., and Ulevitch, R.J.: **How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers.** *J. Leukoc. Biol.* 2003, **74**:479–485.

6-28 Péptidos bacterianos, mediadores de respuestas inflamatorias, y quimiocinas emiten señales por medio de miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G

Gerber, B.O., Meng, E.C., Dotsch, V., Baranski, T.J., and Bourne, H.R.: **An activation switch in the ligand binding pocket of the C5a receptor.** *J. Biol. Chem.* 2001, **276**:3394–3400.

Pierce, K.L., Premont, R.T., and Lefkowitz, R.J.: **Seven-transmembrane receptors**. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, **3**:639-650.

Proudfoot, A.E.: **Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:106–115.

Desarrollo y supervivencia de linfocitos

7

Como se describe en los capítulos 3 y 4, los receptores de antígeno portados por linfocitos B y T son inmensamente variables en su especificidad para antígeno, lo que permite a un individuo montar respuestas inmunitarias contra la amplia gama de agentes patógenos que se encuentran durante un lapso de vida. Esta diversidad de receptores de células B y T se genera durante el desarrollo de tales células desde sus precursores no comprometidos. La producción de nuevos linfocitos, o **linfopoyesis**, tiene lugar en tejidos linfoides especializados, los **tejidos linfoides centrales**, que son la médula ósea para casi todas las células B, y el timo para casi todas las células T. Los precursores de linfocitos se originan en la médula ósea, pero mientras que las células B completan la mayor parte de su desarrollo ahí, los precursores de casi todas las células T migran hacia el timo, donde se desarrollan hacia células T maduras. Las células B también se originan y desarrollan en el hígado fetal y en el bazo neonatal. Algunas células T que forman poblaciones especializadas dentro del epitelio del intestino pueden migrar como precursores inmaduros desde la médula ósea para desarrollarse en sitios llamados “criptoplacas” justo por debajo de las criptas del epitelio intestinal. Esta exposición se enfoca principalmente en el desarrollo de células B derivadas de la médula ósea, y de células T derivadas del timo.

En el feto y el joven, los tejidos linfoides centrales son la fuente de grandes números de linfocitos nuevos, que migran para poblar los **tejidos linfoides periféricos**, como ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide de mucosas. En sujetos maduros, el desarrollo de células T nuevas en el timo se lentifica, y el número de éstas se mantiene mediante células T individuales de vida prolongada, junto con la división de células T maduras fuera de los órganos linfoides centrales. En cambio, las células B nuevas se producen de manera continua a partir de la médula ósea, incluso en adultos.

En el capítulo 4 se describe la estructura de los genes que codifican para receptor de antígeno expresados por células B y T, se revisan los mecanismos que controlan los reordenamientos de DNA necesarios para montar un receptor de antígeno completo, y se explica cómo estos procesos pueden generar un repertorio de receptor de antígeno de alta diversidad. Este capítulo se basa en ese fundamento para explicar de qué modo los linfocitos B y T se desarrollan a partir de un progenitor común en una serie de etapas, y de qué manera cada una de éstas pone a prueba el montaje apropiado de receptores de antígeno.

Una vez que se ha formado un receptor de antígeno, se necesitan pruebas rigurosas para seleccionar linfocitos que porten receptores de antígeno útiles, es decir, que tengan la capacidad para reconocer agentes patógenos, y que aun así no reaccionen contra las células propias del individuo. Dada la increíble diversidad de receptores que el proceso de reordenamiento puede generar, es importante que los linfocitos que maduran tengan probabilidad de ser útiles para reconocer antígenos extraños y mostrar respuesta a los mismos, puesto que durante su lapso de vida un individuo sólo puede expresar una pequeña fracción del repertorio posible total de receptor. Se describe de qué modo la especificidad y la afinidad del receptor para ligandos propios se ponen a prueba para determinar si el linfocito inmaduro sobrevivirá y se integrará al repertorio maduro, o morirá. En general, parece ser que los linfocitos en desarrollo cuyos receptores interactúan en forma débil con antígenos propios, o que se unen a antígenos propios de manera particular, reciben una señal que les permite sobrevivir; este tipo de selección se conoce como **selección positiva**. Esta última es en particular crucial en el desarrollo de células T α:β, que reconocen antígenos compuestos que constan de péptidos unidos a moléculas del MHC, porque eso asegura que las células T de un individuo podrán mostrar respuesta a péptidos unidos a sus moléculas del MHC.

Por lo contrario, los linfocitos con receptores fuertemente reactivos con antígenos propios se deben eliminar a fin de prevenir reacciones inmunitarias; este proceso de **selección negativa** es uno de los modos en los cuales el sistema inmunitario se hace tolerante a antígenos propios. El destino por defecto de los linfocitos en desarrollo, en ausencia de alguna señal recibida desde el receptor, es la muerte y, como se describe más adelante, casi todos los linfocitos en desarrollo mueren antes de salir de los órganos linfoides centrales o antes de completar la maduración en los órganos linfoides periféricos.

En este capítulo se describen las diferentes etapas del desarrollo de células B y T en ratones y seres humanos, desde la célula primordial no comprometida hasta el linfocito maduro, especializado desde el punto de vista funcional, con su receptor de antígeno singular listo para mostrar respuesta a un antígeno extraño. Las etapas finales en la historia de vida de un linfocito maduro, en las cuales un encuentro con un antígeno extraño lo activa para convertirse en un linfocito efector o de memoria, se comentan en los capítulos 8 a 10. El capítulo se divide en cinco partes. En las dos primeras se describe el desarrollo de células B y T, respectivamente. Aunque hay similitudes en estos dos procesos, se presenta por separado el desarrollo de dichas células en la medida en que tiene lugar en compartimientos linfoides centrales separados. Se describen los procesos de selección positiva y negativa de células T en el timo. Luego se describe el destino de linfocitos recién generados a medida que abandonan los órganos linfoides centrales y migran hacia los tejidos linfoides periféricos, donde ocurre más maduración. Los linfocitos maduros recirculan de manera continua entre la sangre y los tejidos linfoides periféricos (cap. 1) y, en ausencia de infección, su número permanece relativamente constante, a pesar de la producción continua de linfocitos nuevos. Se estudian los factores que rigen la supervivencia de linfocitos indiferenciados en los órganos linfoides periféricos, y el mantenimiento de la homeostasia de linfocitos. Por último, se describen algunos tumores linfoides; éstos se encuentran formados por células que han escapado de los controles normales sobre la proliferación celular, y despiertan interés porque captan características de las diferentes etapas de desarrollo de células B y T.

Desarrollo de linfocitos B

En la figura 7-1 se muestran las principales fases de la historia de la vida de las células B. Las etapas en el desarrollo de estos linfocitos se definen principalmente por los diversos pasos en el montaje y la expresión de genes que codifican para receptor funcional de antígeno, y por la aparición de características que distinguen los diferentes tipos funcionales de células B y T. En cada paso del desarrollo de linfocitos, se vigila el progreso de reordenamiento de gen, y el principal tema recurrente en esta fase del desarrollo es que este reordenamiento exitoso lleva a la producción de una cadena de proteína que sirve como señal para que la célula progrese hacia la siguiente etapa. Se describe que si bien una célula B en desarrollo tiene oportunidades de múltiples reordenamientos que aumentan la probabilidad de que exprese un receptor funcional de antígeno, también hay puntos de control específicos que refuerzan la necesidad de que cada célula B sólo exprese una especificidad de receptor. Se analiza primero de qué modo las células reconocibles más tempranas de la línea de células B se desarrolla a partir de las células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales en la médula ósea, y en qué punto las líneas de células B se dividen.

7-1 Los linfocitos se derivan de células primordiales hematopoyéticas en la médula ósea

Las células de la línea linfoide, células B, T y NK, se derivan de progenitores linfoides comunes, mismos que se derivan de las **células primordiales hematopoyéticas** pluripotenciales que dan lugar a todas las células sanguíneas (fig. 1-3). El desarrollo de la célula primordial precursora hacia células comprometidas para convertirse en linfocitos B o T sigue ciertos principios básicos de diferenciación celular. Las propiedades esenciales para la función de la célula madura se adquieren de manera gradual, junto con la pérdida de propiedades que son más caracte-

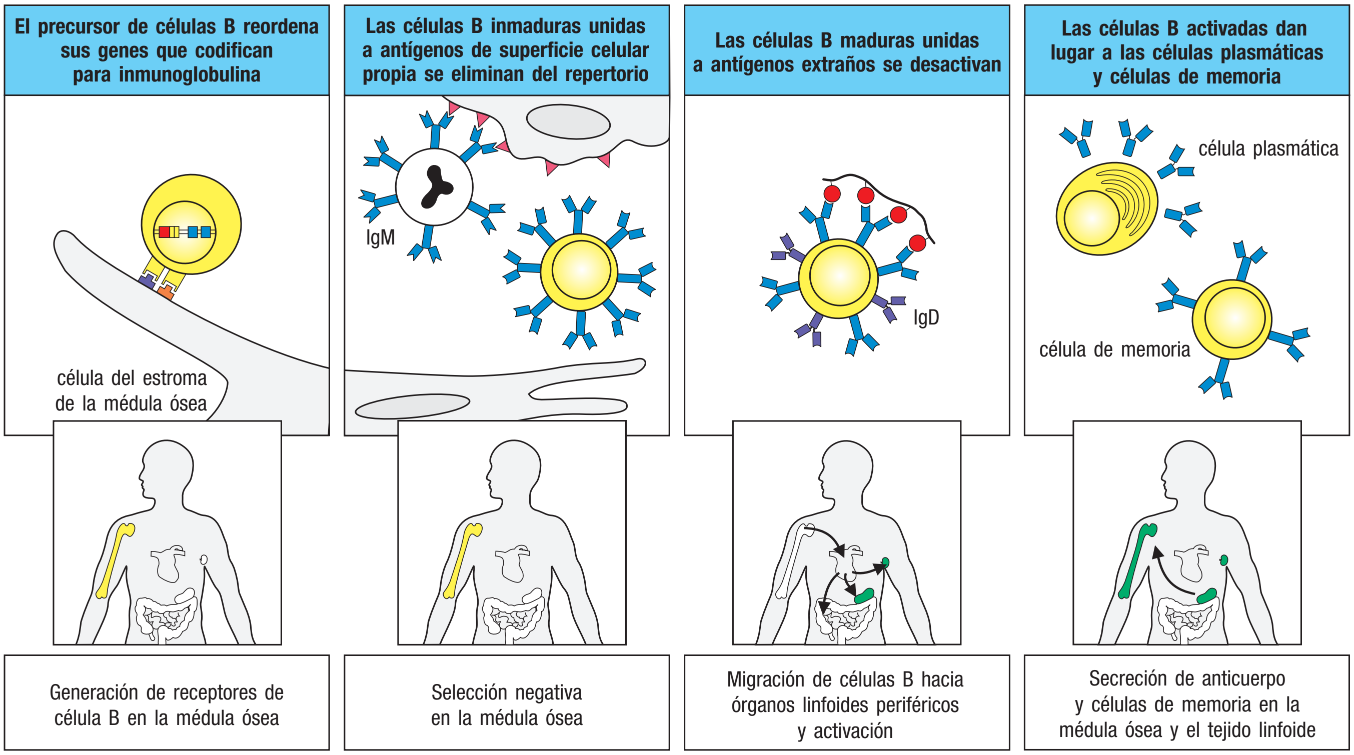

El precursor de células B reordena sus genes que codifican para inmunoglobulina
Las células B inmaduras unidas a antígenos de superficie celular propia se eliminan del repertorio
Las células B maduras unidas a antígenos extraños se desactivan
Las células B activadas dan lugar a las células plasmáticas y células de memoria
célula del estroma de la médula ósea
IgM
IgD
célula plasmática
célula de memoria
Generación de receptores de célula B en la médula ósea
Selección negativa en la médula ósea
Migración de células B hacia órganos linfoides periféricos y activación
Secreción de anticuerpo y células de memoria en la médula ósea y el tejido linfoide

Fig. 7-1. Las células B se desarrollan en la médula ósea y migran hacia órganos linfoides periféricos, donde pueden ser activadas por antígenos. Durante la primera fase del desarrollo, las células B progenitoras en la médula ósea reordenan sus genes de inmunoglobulina. Esta fase es independiente de antígeno, pero depende de interacciones con células del estroma de la médula ósea (primeros paneles). Termina en una célula B inmadura que porta un receptor de antígeno en forma de IgM de superficie celular, que ahora puede interactuar con antígenos en su ambiente. Las células B inmaduras que son fuertemente estimuladas por antígenos en esta etapa, mueren o se desactivan en un proceso de selección negativa, lo que elimina del repertorio muchas células B reactivas contra antígenos propios (segundos paneles). Durante la tercera fase del desarrollo, las células B inmaduras sobrevivientes salen a la periferia y maduran para expresar IgD e IgM. Ahora pueden activarse mediante el encuentro con el antígeno extraño específico en un órgano linfoide secundario (terceros paneles). Las células B activadas proliferan y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y en células de memoria de vida prolongada (cuartos paneles)

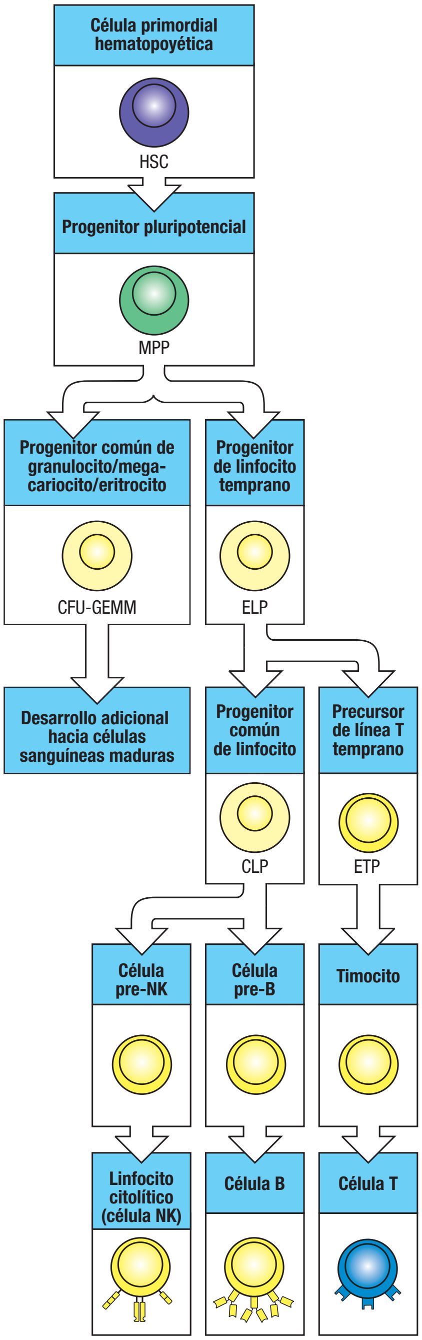

Célula primordial hematopoyética
HSC
Progenitor pluripotencial
MPP
Progenitor común de granulocito/mega-cariocito/eritrocito
CFU-GEMM
Progenitor de linfocito temprano
ELP
Desarrollo adicional hacia células sanguíneas maduras
Progenitor común de linfocito
CLP
Precursor de línea T temprano
ETP
Célula pre-NK
Célula pre-B
Timocito
Linfocito citolítico (célula NK)
Célula B
Célula T

Fig. 7-2. Una célula primordial hematopoyética pluripotencial genera todas las células del sistema inmunitario. En la médula ósea o en otros sitios hematopoyéticos, la célula primordial pluripotencial da lugar a células con capacidad progresivamente más limitada. Por ejemplo, el progenitor pluripotencial (MPP) ha perdido sus propiedades de célula primordial. La primera rama origina células con potencial mieloide y eritroide por un lado (CFU-GEMM), y por el otro produce el progenitor linfoide temprano (ELP) con potencial linfoide. El primero da lugar a todos los elementos sanguíneos celulares no linfoides, incluso monocitos y granulocitos circulantes, y a los macrófagos y a las células dendríticas que residen en los tejidos y en órganos linfoides secundarios (que no se muestran). El ELP puede generar linfocitos NK, células T o células B por medio de etapas sucesivas de diferenciación en la médula ósea o en el timo. El progenitor linfoide común (CLP) recibe este nombre porque se creía que era la etapa que daba lugar a los linajes celulares B y T, aunque si bien puede originar células T y células B en cultivo, no está claro si lo hace *in vivo*. Puede haber una plasticidad considerable en estas vías, debido a que en ciertas circunstancias las células progenitoras pueden cambiar su compromiso. Por ejemplo, una célula progenitora puede generar células B o macrófagos; sin embargo, por simplicidad no se muestran estas vías alternativas. También se cree que algunas células dendríticas derivan del progenitor linfoide.

rísticas de la célula inmadura. En el caso del desarrollo de linfocitos, las células primero quedan comprometidas a la línea linfoide, en contraposición con la mieloide, y después hacia las líneas de célula B o T (fig. 7-2).

El microambiente especializado de la médula ósea proporciona señales para el desarrollo de progenitores de linfocito a partir de células primordiales hematopoyéticas, y para la diferenciación subsiguiente de células B. Esas señales actúan sobre los linfocitos en desarrollo para activar genes clave que dirigen el programa de desarrollo. En la médula ósea, las señales externas se producen por medio de la red de **células del estroma** del tejido conjuntivo no linfoides especializadas, que interactúan en forma muy estrecha con los linfocitos en desarrollo. Las células del estroma tienen dos contribuciones. En primer lugar, forman contactos adhesivos específicos con los linfocitos en desarrollo mediante interacciones entre moléculas de adherencia celular y sus ligandos. En segundo lugar, proporcionan citocinas y quimiocinas solubles y unidas a membrana que controlan la diferenciación y proliferación de linfocitos.

Muchos factores secretados por la médula ósea tienen participaciones en el desarrollo de células B (fig. 7-3). La célula primordial hematopoyética primero se diferencia hacia **células progenitoras pluripotenciales (MPP)**, que pueden producir células linfoides y mieloides, pero que ya no son células primordiales que se renuevan a sí mismas. Los progenitores pluripotenciales expresan una tirosincinasa receptora de superficie celular conocida como FLT3 (originalmente llamada cinasa de células primordiales 1 [STK1] en seres humanos y Flt3/Flk2 en ratones) que se une al ligando FLT3 unido a membrana sobre células del estroma. La señalización por medio de FLT3 es necesaria para la diferenciación hacia la siguiente etapa, el **progenitor linfoide común (CLP)**. Se le llama progenitor linfoide común porque en el pasado se creyó que era la etapa que daba lugar a las líneas de células B y T. Si bien puede dar lugar a éstas en cultivo, no está claro si el progenitor linfoide común lo hace *in vivo*. Se ha identificado una etapa precedente, llamada el **progenitor linfoide temprano (ELP)**, que da lugar a los precursores de célula T que migran desde la médula ósea hacia el timo, y al progenitor linfoide común (fig. 7-2).

La diferenciación de linfocitos se acompaña de expresión del receptor para interleucina-7 (IL-7), que es inducido por emisión de señales de FLT3 junto con la actividad de factor de transcripción PU.1. La citocina IL-7, secretada por células del estroma, es esencial para el crecimiento y supervivencia de células B murinas en desarrollo (pero posiblemente no en seres humanos), y de células T murinas y humanas. Otro factor esencial es el factor de células primordiales (SCF), una citocina unida a membrana presente sobre células del estroma que estimula el crecimiento de células primordiales hematopoyéticas y progenitores de la línea B más

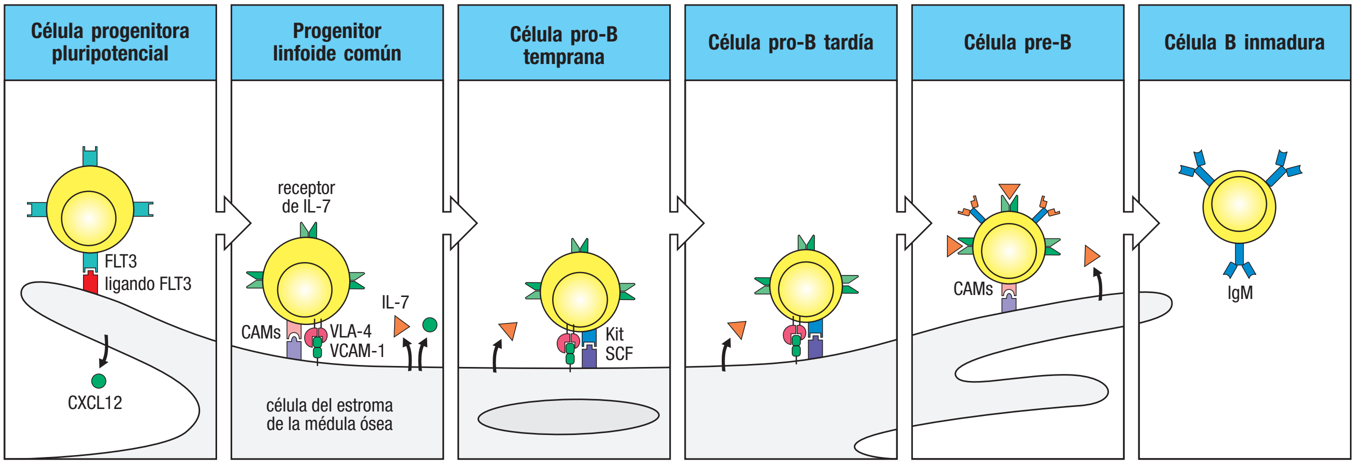


Fig. 7-3. Las etapas tempranas del desarrollo de las células B dependen de células del estroma de la médula ósea. La progresión a la etapa de célula B inmadura exige la interacción de progenitores de célula B con células del estroma de la médula ósea. Las nominaciones de célula pro-B y célula pre-B se refieren a fases definidas del desarrollo de células B (fig. 7-6). Las células progenitoras pluripotenciales expresan el receptor tirosincinasa FLT3, que se une a su ligando sobre células del estroma. La señalización mediante FLT3 es necesaria para la diferenciación a la siguiente etapa, el progenitor mieloide común. El receptor de interleucina-7 (IL-7) está presente desde esta etapa; esta interleucina producida por células del estroma es necesaria para el desarrollo de células del linaje B. La quimiocina CXCL12 (SDF-1) actúa para retener células primordiales y progenitores linfoides en células del estroma apropiadas en la médula ósea. Las células progenitoras se unen a la molécula de adherencia VCAM-1 sobre células del estroma por medio de la integrina VLA-4, e interactúan también mediante otras moléculas de adherencia celular (CAM). Las interacciones adhesivas promueven la unión del receptor de tirosincinasa Kit (CD117) sobre la superficie de la célula pro-B al factor de célula primordial (SCF) sobre la célula del estroma, que activa a la cinasa e induce la proliferación de progenitores de célula B.

tempranos. El SCF interactúa con el receptor tirosincinasa Kit sobre las células precursoras (fig. 7-3). La quimiocina CXCL12 (factor derivado de células del estroma 1, SDF-1) también es esencial para las etapas tempranas del desarrollo de células B. Las células del estroma lo producen de modo constitutivo, y una de sus funciones puede ser retener precursores de células B en desarrollo en el microambiente de la médula ósea. La linfopoyetina derivada del estroma del timo (**TSLP**) semeja IL-7 y se une a un receptor que comparte la cadena γ común del receptor de IL-7. El TSLP puede promover el desarrollo de células B en el hígado embrionario y, al menos durante el periodo perinatal, en la médula ósea de ratón.

El progenitor linfoide común da lugar a la célula de la línea B más temprana, la **célula pro-B** (fig. 7-3), en la cual empieza el reordenamiento de gen que codifica inmunoglobulina. La introducción del factor de transcripción específico para la línea B E2A, que está presente como dos formas empalmadas de manera alternativa llamadas E12 y E47, y el factor de célula B temprano (EBF) (fig. 7-4), especifica un destino de célula B definitivo. Se cree que la señalización de IL-7 promueve la expresión de E2A, que coopera con el factor de transcripción PU.1 para inducir la expresión de EBF. Juntos, el E2A y EBF actúan para impulsar la expresión de proteínas que determinan el estado de célula pro-B.

A medida que las células de la línea B maduran, migran dentro de la médula ósea, y permanecen en contacto con las células del estroma. Las células primordiales más tempranas yacen en una región llamada **endostio**, que está adyacente a la superficie interna del hueso. Las células de la línea B en desarrollo hacen contacto con células del estroma reticular en los espacios trabeculares, y a medida que maduran se mueven hacia el seno central de la cavidad de la médula ósea. Las etapas finales del desarrollo de células B inmaduras a maduras ocurren en órganos linfoides periféricos, como el bazo.

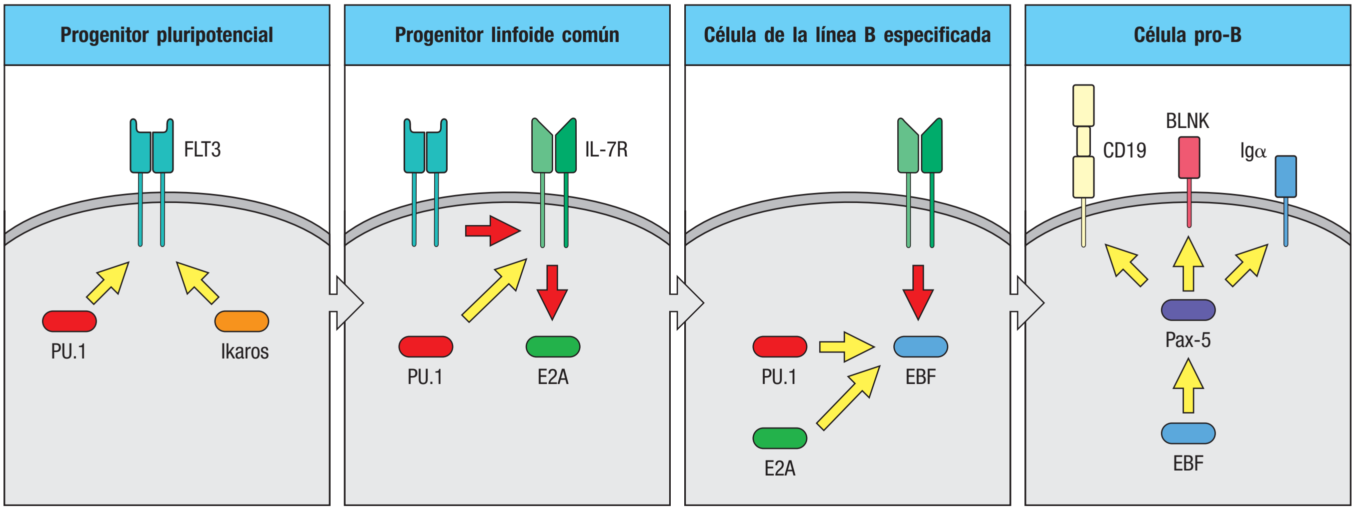

Progenitor pluripotencial
FLT3
PU.1
Ikaros
Progenitor linfoide común
IL-7R
PU.1
E2A
Célula de la línea B especificada
PU.1
EBF
E2A
Célula pro-B
CD19
BLNK
Igα
Pax-5
EBF

Fig. 7-4. Las etapas tempranas del desarrollo de las células B en el ratón son organizadas por las redes reguladoras de genes de factores de transcripción y de receptores de factor de crecimiento. Los factores de transcripción PU.1 e Ikaros expresados en la célula progenitora pluripotencial promueven la expresión de FLT3, que interactúa con un ligando expresado sobre células del estroma de la médula ósea (fig. 7-3). La señalización por FLT3 actúa en forma conjunta con el PU.1 para inducir la expresión del receptor de IL-7. La IL-7, secretada por células del estroma, es necesaria para el crecimiento y la supervivencia de células B en desarrollo en ratones, e induce a E2A en el progenitor linfoide común. Luego, junto con PU.1 y E2A, la IL-7 induce la expresión de EBF, que marca una célula de linaje B especificada, y después de Pax-5, que dirige la expresión de proteínas específicas de célula B, como el componente co-receptor de célula BCD19, la proteína de señalización Igα y la proteína de andamiaje BLNK (cap. 6) por células pro-B.

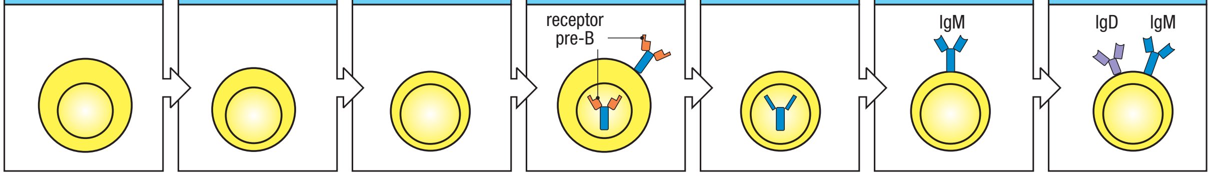
7-2 El desarrollo de células B empieza por reordenamiento del locus de cadena pesada

Las etapas del desarrollo de células B son, en el orden en que ocurren: **pro-B temprana, pro-B tardía, pre-B grande, pre-B pequeña**, y **B madura** (fig. 7-5). Sólo un locus de gen se reordena a la vez, en una secuencia fija. Las células B y T reordenan primero el locus que contiene segmentos de gen D: para células B este es el locus de cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). La expresión de una cadena pesada funcional permite la formación del **receptor de célula pre-B**, que es la señal para que la célula proceda hacia la siguiente etapa de desarrollo, el reordenamiento de un gen que codifica las cadenas ligeras (fig. 7-5). Los factores de transcripción E2A y EBF en la célula pro-B temprana inducen la expresión de varias proteínas clave que permiten que ocurra reordenamiento de gen, incluso los componentes RAG-1 y RAG-2 de la V(D)J recombinasa (cap. 4). Así, E2A y EBF permiten el inicio de recombinación V(D)J en el locus de cadena pesada, y la expresión de una cadena pesada. En ausencia de E2A o EBF, incluso la etapa más temprana identificable en el desarrollo de células B, no ocurre unión de D a J_H.

Otra proteína clave inducida por E2A y EBF es el factor de transcripción Pax-5, una isoforma la cual se conoce como la proteína activadora de célula B (BASP). Entre los blancos del Pax-5 se encuentran los genes que codifican para el componente correceptor de célula B CD19 y para Igα, un componente emisor de señales de los receptores de células pre-B y de células B (sección 6-8). En ausencia de Pax-5, las células pro-B no se desarrollan más por la vía de célula B, sino que pueden inducirse para que den lugar a células T y tipos de célula mieloide, lo que indica la necesidad de Pax-5 para el compromiso de la célula pro-B hacia la línea de célula B. Pax-5 también induce expresión de la proteína enlazadora de célula B (BLNK), una molécula emisora de señales que es necesaria para el desarrollo adicional de la célula pro-B y para señalización a partir del receptor de antígeno de célula B madura (sección 6-17). En la figura 7-6 se listan algunas de las proteínas de superficie, receptores y factores de transcripción cuya expresión temporal es necesaria para el desarrollo de célula B.

Aun cuando el sistema de V(D)J recombinasa opera en células de las líneas B y T, y usa las mismas enzimas centrales, en células de la línea B no ocurren los reordenamientos de gen que codifica el receptor de células T; en éstas tampoco ocurren reordenamientos completos de genes que codifican para inmunoglobulina. Los eventos de reordenamiento ordenados que suceden se relacionan con transcripción de bajo nivel específica para líneas de los segmentos de gen que están por unirse.

El reordenamiento del locus de cadena pesada de inmunoglobulina empieza en células pro-B tempranas, con unión de D a J_H (fig. 7-7). Esto típicamente ocurre en ambos alelos del locus de cadena pesada, punto en el cual la célula se convierte en una célula pro-B tardía.



	Célula primordial	Célula pro-B temprana	Célula pro-B tardía	Célula pre-B grande	Célula pre-B pequeña	Célula B inmadura	Célula B madura
Genes que codifican para cadena H	Línea germinal	D-J en reordenamiento	V-DJ en reordenamiento	VDJ reordenado	VDJ reordenado	VDJ reordenado	VDJ reordenado
Genes que codifican para cadena L	Línea germinal	Línea germinal	Línea germinal	Línea germinal	V-J en reordenamiento	VJ reordenado	VJ reordenado
Ig de superficie	Ausente	Ausente	Ausente	Cadena μ en forma transitoria en la superficie como parte de receptor de célula pre-B. Principalmente intracelular	Cadena μ intracelular	IgM expresada sobre la superficie celular	IgD e IgM hechas de transcripciones de cadena H empalmadas de manera alternativa

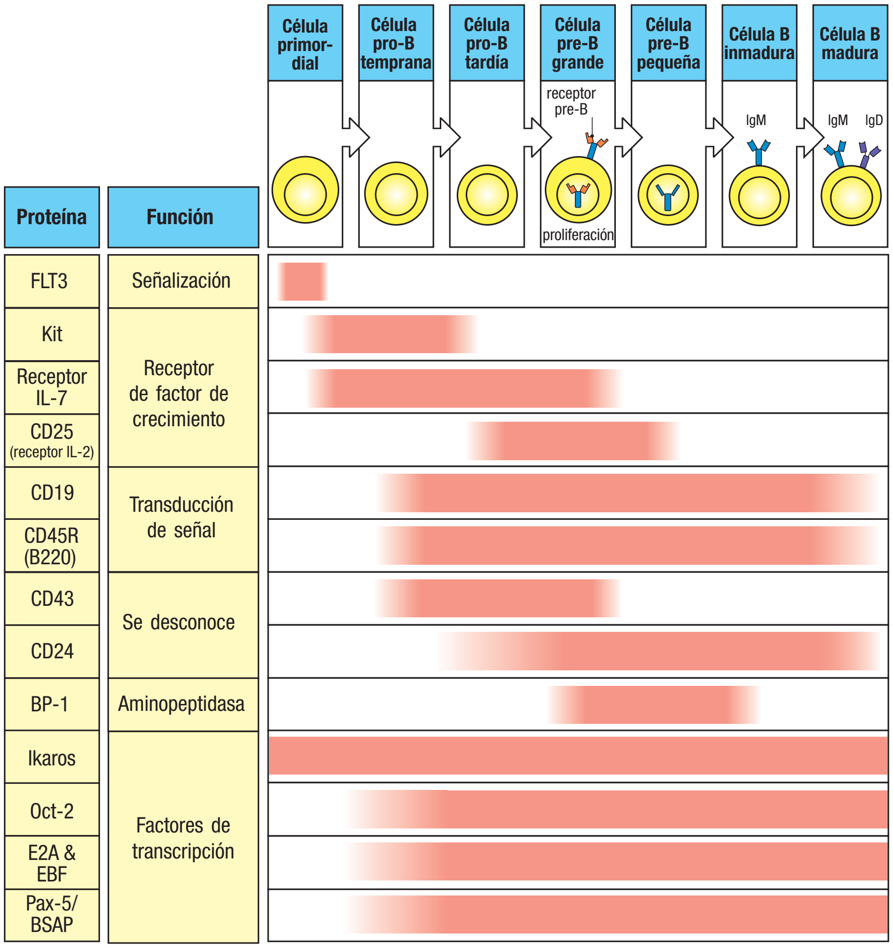
Fig. 7-5. El desarrollo de una célula de linaje B tiene varias etapas caracterizadas por el reordenamiento y la expresión de los genes de inmunoglobulina. La célula primordial todavía no ha empezado a reordenar sus segmentos génicos de inmunoglobulina (Ig); están en la configuración de línea germinal como en todas las células no linfoides. El locus de la cadena pesada (cadena H) se reordena primero. El reordenamiento de un segmento génico D para generar un segmento génico J_H ocurre en células pro-B tempranas, lo que origina células pro-B tardías en las cuales ocurre el reordenamiento de V_H hacia DJ_H. Un reordenamiento de VDJ_H exitoso conduce a la expresión de una cadena pesada de inmunoglobulina completa como parte de los receptores de células pre-B, que se encuentran principalmente en el citoplasma y hasta cierto grado sobre la superficie de la célula. Una vez que esto ocurre, se estimula a la célula para que se transforme en una célula pre-B grande, la cual prolifera. Luego, dichas células dejan de dividirse y se convierten en células pre-B pequeñas en reposo, momento en el cual dejan de expresar las cadenas ligeras sustitutas y expresan la cadena pesada μ sola en el citoplasma. Cuando las células son pequeñas de nuevo, vuelven a expresar las proteínas RAG y empiezan a reordenar los genes que codifican la cadena ligera (cadena L). En el momento del ensamblaje exitoso de un gen de cadena ligera, una célula se convierte en una célula B inmadura que expresa una molécula IgM completa en la superficie celular. Las células B maduras producen una cadena pesada δ, así como una cadena pesada μ, por medio de un mecanismo de corte y empalme alternativo de mRNA, y se caracterizan por la aparición adicional de IgD sobre la superficie celular.

Casi todas las uniones de D a J_H en seres humanos son en potencia útiles, porque casi todos los segmentos de gen D de ser humano pueden traducirse en tres cuadros de lectura sin encontrar un codón de paro. De este modo, no hay necesidad de un mecanismo especial para distinguir uniones D a J_H exitosas, y durante esta etapa temprana tampoco es necesario asegurar que sólo un alelo pasa por reordenamiento. De hecho, dado el índice de fracaso probable a etapas más tardías, empezar con dos secuencias D-J exitosamente reordenadas es una ventaja.

Para producir una cadena pesada de inmunoglobulina completa, la célula pro-B tardía ahora procede con un segundo reordenamiento de un segmento de gen V_H a una secuencia DJ_H. En cambio, con el reordenamiento D a J_H ocurre primero el reordenamiento V_H a DJ_H sólo en un cromosoma. Un reordenamiento exitoso conduce a la producción de cadenas pesadas μ intactas, luego de lo cual el reordenamiento V_H a DJ_H cesa, y la célula se convierte en una célula pre-B. Las células pro-B que no producen una cadena μ se eliminan, y al menos 45% de éstas se pierde en dicha etapa. En al menos dos de cada tres casos el primer reordenamiento V_H a DJ_H es no productivo, y después ocurre el reordenamiento en el otro cromosoma, de nuevo con una probabilidad teórica de fracaso de dos en tres. Así, un estimado bruto de la probabilidad de generar una célula pre-B es de 55% ($1/3 + (2/3 \times 1/3) = 0.55$). La frecuencia real es un poco más baja, porque el repertorio de segmento de gen V contiene seudogenes que pueden reordenarse pero que tienen defectos importantes que evitan la expresión de una proteína funcional. Un reordenamiento no productivo inicial no necesita señalar el fracaso inmediato del desarrollo de la célula pro-B, porque es posible que la mayor parte de los loci pasen por reordenamientos sucesivos en el mismo cromosoma, y cuando eso fracasa, se reordena el locus en el otro cromosoma.

La diversidad del repertorio de receptor de antígeno de célula B se incrementa en esta etapa por la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT). La TdT se expresa por la célula pro-B y añade nucleótidos no de plantilla (nucleótidos N) en las articulaciones entre segmentos de gen reordenados (sección 4-8). En seres humanos adultos se expresa en células pro-B durante el reordenamiento de gen que codifica la cadena pesada, pero su expresión declina en la etapa de célula pre-B durante el reordenamiento del gen que codifica la cadena ligera. Esto explica porqué se encuentran nucleótidos N en las articulaciones V-D y D-J de casi todos los genes que codifican para cadena pesada, pero sólo en alrededor de una cuarta parte de las articulaciones de cadena ligera de ser humano. Los nucleótidos N rara vez se encuentran en articulaciones V-J de cadena ligera de ratón, lo que muestra que TdT se desactiva en etapas un poco más tempranas en el desarrollo de células B murinas. En el desarrollo fetal, cuando el sistema inmunitario periférico está recibiendo por vez primera linfocitos T y B, TdT se expresa a cifras bajas, si es que se expresa.

Fig. 7-6. Expresión de proteínas de superficie, receptores y factores de transcripción en el desarrollo de las células B. Las etapas de desarrollo de las células B que corresponden a las que se presentan en la figura 7-5 se muestran en la parte superior de la figura. El receptor FLT3 se expresa sobre células primordiales hematopoyéticas y sobre el progenitor linfoide común. Los marcadores de superficie del linaje B más tempranos son CD19 y CD45R (B220 en el ratón), que se expresan durante todo el desarrollo de células B. Una célula pro-B también se distingue por la expresión de CD43 (un marcador cuya función se desconoce), de Kit (CD117) y del receptor de IL-7. Una célula pro-B tardía empieza a expresar CD24 (un marcador cuya función se desconoce) y el receptor de IL-2, CD25. Una célula pre-B se distingue desde el punto de vista fenotípico por la expresión de la enzima BP-1, mientras que el Kit y el receptor de IL-7 ya no se expresan. Las acciones de los factores de transcripción listados en el desarrollo de las células B se comentan en el texto, a excepción del factor de transcripción de octámero, Oct-2, que se une al octámero ATGCAAAT que se encuentra en el promotor de cadena pesada y en otros lugares.



7-3 El receptor de célula pre-B pone a prueba la producción de una cadena pesada completa, y emite señales para la proliferación de células pro-B

La naturaleza imprecisa de la recombinación V(D)J es una espada de dos filos. Aunque produce diversidad aumentada en el repertorio de anticuerpos, también causa reordenamientos fallidos. Por ende, las células pro-B necesitan una manera de poner a prueba que se ha producido una cadena pesada en potencia funcional. Hacen esto al incorporar la cadena pesada a un receptor que puede emitir señales de su producción exitosa. Sin embargo, tal prueba tiene lugar en ausencia de cadenas ligeras, que todavía no se han reordenado. En lugar de eso, las células pro-B producen dos proteínas "sustituto" invariables que tienen una semejanza estructural a la cadena ligera y, juntas, pueden formar pares con la cadena μ para formar el receptor de célula pre-B (pre-BCR) (fig. 7-7). El receptor de célula pre-B emite señales hacia la célula pro-B de que se ha hecho un reordenamiento productivo.

Las cadenas sustitutas son codificadas por genes que no se están reordenando, separados de los loci de receptor de antígeno, y su expresión es inducida por los factores de transcripción E2A y EBE. Uno se llama **λ5** por su estrecha semejanza al dominio C de la cadena ligera λ; el otro, llamado **VpreB**, semeja un dominio V de cadena ligera pero tiene una región adicional en el extremo amino terminal. También son necesarias otras proteínas expresadas por la célula pre-B para la formación de un complejo receptor funcional, y son esenciales para el desarrollo de célula B. Las proteínas invariables Igα (CD79α) e Igβ (CD79β) son componentes del receptor de célula pre-B y de complejos de receptor de célula B sobre la superficie celular. Igα e Igβ transducen señales desde estos receptores al interactuar con tirosincinasas intracelulares mediante sus colas citoplásmicas (sección 6-8). Igα e

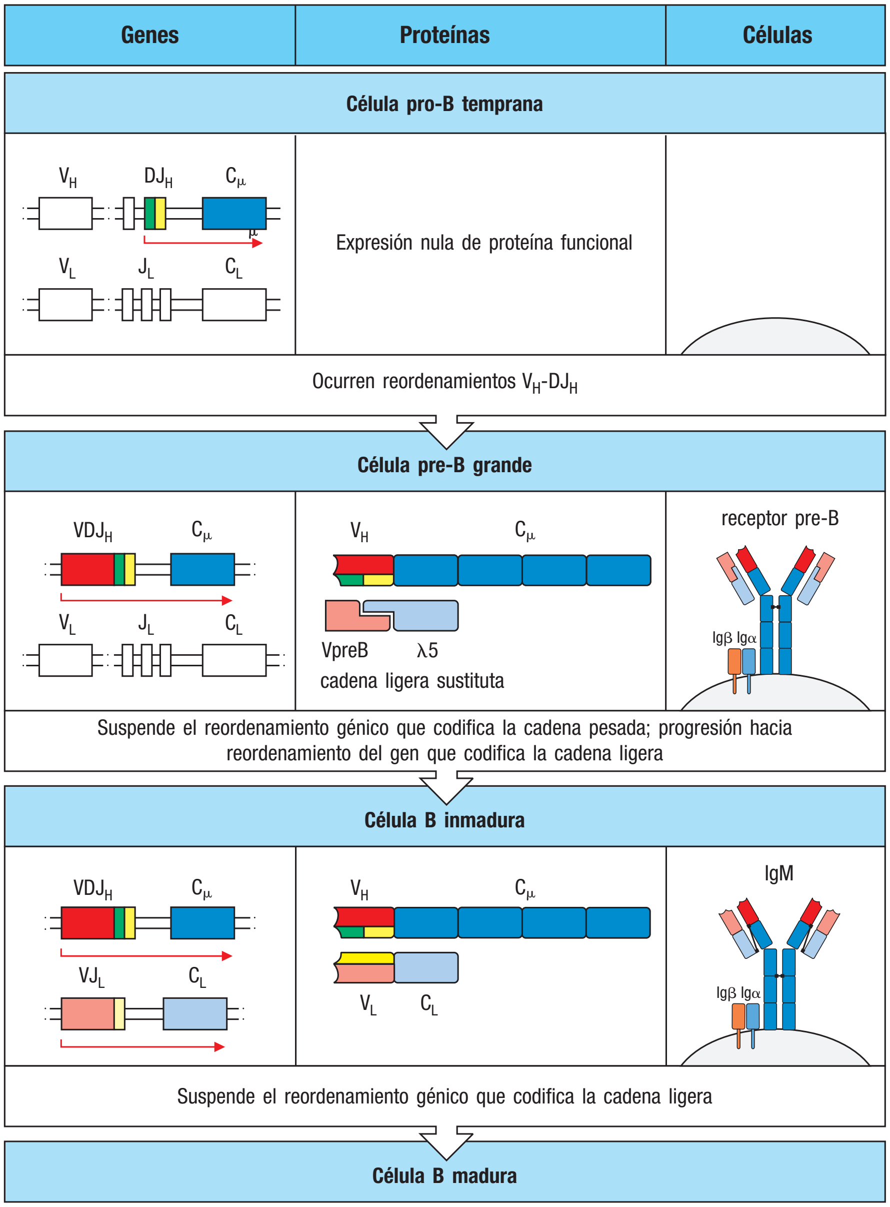

Genes
Proteínas
Células
Célula pro-B temprana
V_H
DJ_H
C_μ
V_L
J_L
C_L
Expresión nula de proteína funcional
Ocurren reordenamientos V_H-DJ_H
Célula pre-B grande
VDJ_H
C_μ
V_L
J_L
C_L
V_H
C_μ
VpreB
λ5
cadena ligera sustituta
receptor pre-B
Igβ Igα
Suspende el reordenamiento génico que codifica la cadena pesada; progresión hacia reordenamiento del gen que codifica la cadena ligera
Célula B inmadura
VDJ_H
C_μ
VJ_L
C_L
V_H
C_μ
V_L
C_L
IgM
Igβ Igα
Suspende el reordenamiento génico que codifica la cadena ligera
Célula B madura

Fig. 7-7. La célula B en desarrollo expresa de inmediato como una proteína un gen de inmunoglobulina reordenado de manera productiva. En células pro-B tempranas, el reordenamiento génico de la cadena pesada todavía no está completo y no se expresa una proteína μ funcional, aunque ocurre transcripción (flecha de color rojo), como se muestra en el panel superior. Tan pronto como ha ocurrido un reordenamiento productivo de los genes de la cadena pesada, la célula expresa cadenas μ en un complejo con otras dos, λ5 y VpreB, que juntas conforman una cadena ligera sustituta. El complejo de tipo inmunoglobulina entero se conoce como receptor de célula pre-B (segundo panel). También se relaciona con otras dos cadenas proteínicas, Igα (CD79α) e Igβ (CD79β), en la célula. Tales cadenas emiten señales a la célula B para que suspenda el reordenamiento génico de cadena pesada e impulsan la transición a la etapa de célula pre-B grande al inducir la proliferación. La progenie de células pre-B grandes deja de dividirse y se convierte en células pre-B pequeñas, en las cuales comienzan los reordenamientos génicos de cadena ligera. El reordenamiento exitoso de los genes de cadena ligera origina la producción de una cadena ligera que se une a la cadena μ para formar una molécula de IgM completa, que se expresa junto con Igα e Igβ en la superficie celular (tercer panel). Se cree que la señalización mediante estas moléculas de IgM de superficie desencadena la interrupción del reordenamiento génico de cadena ligera.

Igβ se expresan desde la etapa de célula pro-B hasta la muerte celular o su diferenciación terminal hacia una célula plasmática secretora de anticuerpo.

La formación del receptor de célula pre-B es un punto de control importante en el desarrollo de células B, que media la transición entre las células pro-B y pre-B. En ratones que carecen de λ5 o que tienen genes que codifican para cadena pesada mutantes que no pueden producir el dominio transmembrana, no se puede formar el receptor de célula pre-B, y el desarrollo de célula B queda bloqueado luego de reordenamiento de gen que codifica la cadena pesada. El complejo de receptor de célula pre-B se expresa de modo transitorio, tal vez porque la producción de mRNA de λ5 cesa tan pronto como empiezan a formarse receptores de célula pre-B. El receptor de célula pre-B se expresa a cifras bajas en la superficie de estas células, pero no está claro si interactúa con un ligando externo. Cualquiera que sea el mecanismo preciso de activación de emisión de señales de receptor de célula pre-B, la expresión del receptor suspende el reordenamiento del locus de cadena pesada, e induce proliferación de células pro-B, lo que inicia la transición hacia la célula pre-B grande, que empieza el reordenamiento del locus de cadena ligera.

La señalización del receptor de célula pre-B requiere la molécula emisora de señales BLNK, y comprende también a la tirosincinasa de Bruton (Btk), una tiro-

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

sincinasa de la familia Tec intracelular (sección 6-13). En seres humanos y ratones, la deficiencia de BLNK causa bloqueo del desarrollo de célula B en la etapa de célula pro-B. En seres humanos, las mutaciones en el gen *Btk* causan una profunda inmunodeficiencia específica para línea B, la **agammaglobulinemia de Bruton ligada a X (XLA)**, en la cual no se producen células B maduras. En seres humanos, el bloqueo del desarrollo de célula B consecuencia de mutaciones en el locus *XLA* es casi total; interrumpe la transición desde célula pre-B hacia células B inmaduras. Un defecto similar, aunque menos grave, llamado **inmunodeficiencia ligada a X** o **xid** surge por mutaciones en el gen correspondiente en ratones.

7-4 La señalización de receptores de células pre-B inhibe el reordenamiento adicional del locus de cadena pesada e impone exclusión alélica

Los reordenamientos exitosos en ambos alelos de cadena pesada podrían originar una célula B que produce dos receptores de especificidades de antígeno diferentes. Para evitar esto, la señalización por el receptor de célula pre-B impone **exclusión alélica**, el estado en el cual sólo uno de los dos alelos de un gen se expresa en una célula diploide. Dicha exclusión, que ocurre en el locus de cadena pesada como en los loci de cadena ligera, se descubrió hace más de 30 años y proporcionó una de las piezas de apoyo experimental originales para la teoría de que un linfocito expresa un tipo de receptor de antígeno (fig. 7-8).

La señalización a partir del receptor de célula pre-B promueve exclusión alélica de cadena pesada de tres maneras. En primer lugar, reduce la actividad de la V(D)J recombinasa al disminuir de modo directo la expresión de *RAG-1* y *RAG-2*. En segundo lugar reduce más las concentraciones de RAG-2 al hacer de manera indirecta que esta proteína se establezca como blanco para degradación, lo que ocurre cuando RAG-2 se fosforila en respuesta a la entrada de la célula pro-B hacia la fase S (la fase de síntesis de DNA) del ciclo celular. Por último, la señalización de receptor de célula pre-B reduce el acceso del locus de cadena pesada a la maquinaria de recombinasa, aunque los detalles precisos no están claros. En una etapa más tardía del desarrollo de células B, las proteínas RAG se expresarán de nuevo a fin de llevar a cabo reordenamiento del locus de cadena ligera, pero en ese punto el locus de cadena pesada no pasa por reordenamiento adicional. En ausencia de emisión de señal de receptor de célula pre-B, no ocurre exclusión alélica del locus de cadena pesada. Por ejemplo, en ratones con deleción de $\lambda 5$, en los cuales no se forma el receptor de célula pre-B y no se da la señal para que cese el reordenamiento de V_H a DJ_H, los reordenamientos de los genes que codifican para cadena pesada se encuentran en ambos cromosomas en todos los precursores de célula B, de modo que casi 10% de las células tiene dos reordenamientos VDJ_H productivos.

7-5 Las células pre-B reordenan el locus de cadena ligera y expresan inmunoglobulina de superficie celular

La transición desde la célula pro-B hacia la etapa de célula pre-B grande se acompaña de varias rondas de división celular, lo que expande la población de células

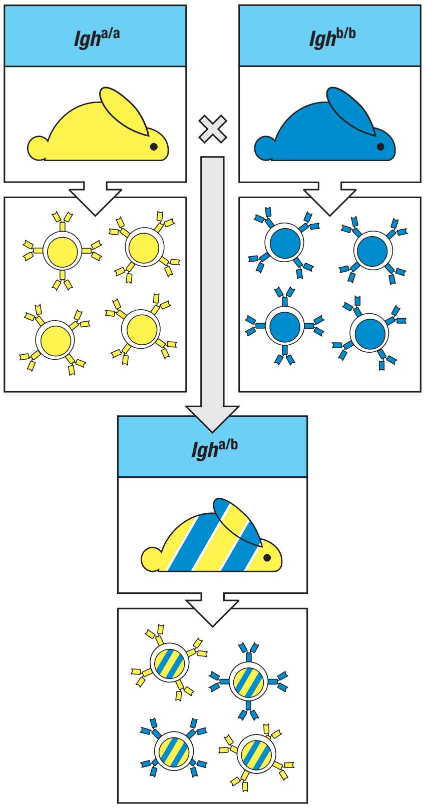


Fig. 7-8. Exclusión alélica en células B individuales. Casi todas las especies tienen polimorfismos genéticos de las regiones constantes de sus genes de cadena pesada y de cadena ligera de inmunoglobulina; éstos se conocen como alotipos (apéndice I, sección A-10). En los conejos, por ejemplo, todas las células B de un individuo homocigoto para el alelo del locus de cadena pesada de inmunoglobulina ($Igh^{a/a}$) expresarán inmunoglobulina del alotipo ***a***, mientras que en un individuo homocigoto para el alelo ***b*** ($Igh^{b/b}$) todas las células B sintetizan inmunoglobulina del alotipo ***b***. En un animal heterocigoto ($Igh^{a/b}$) que porta el alelo *a* en uno de los loci de Igh y el alelo *b* en el otro, puede mostrarse que células B individuales expresan inmunoglobulina de superficie del haplotipo ***a*** o del ***b***, pero no de ambos. Esta exclusión alélica refleja el reordenamiento productivo de sólo uno de los dos alelos *Igh* de los progenitores, porque la producción de una cadena pesada de inmunoglobulina reordenada en forma exitosa forma un receptor de célula pre-B, que emite señales para la interrupción del reordenamiento génico adicional de cadena pesada.

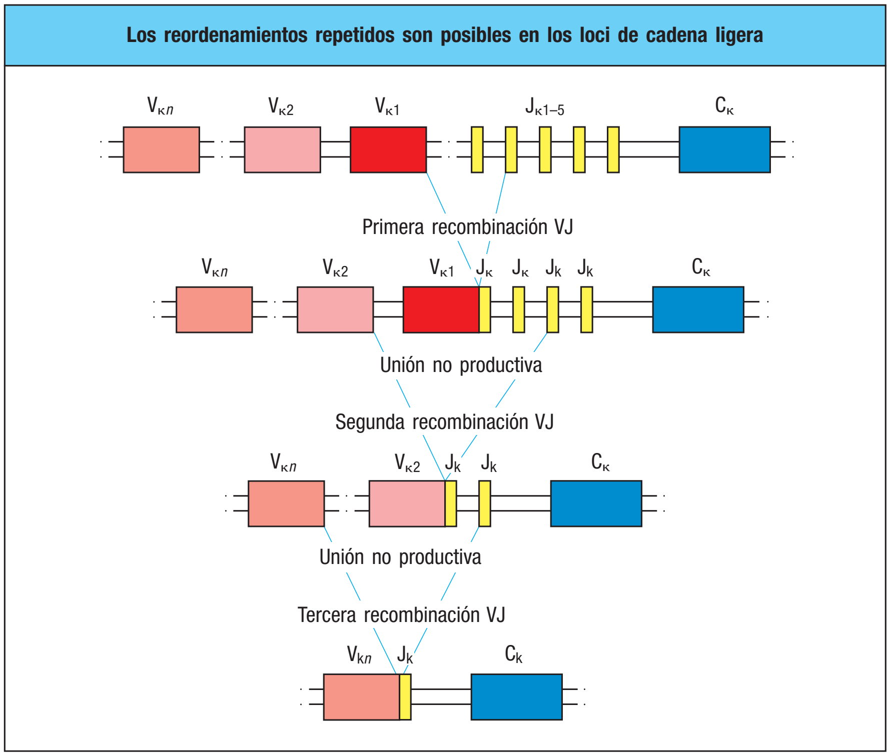


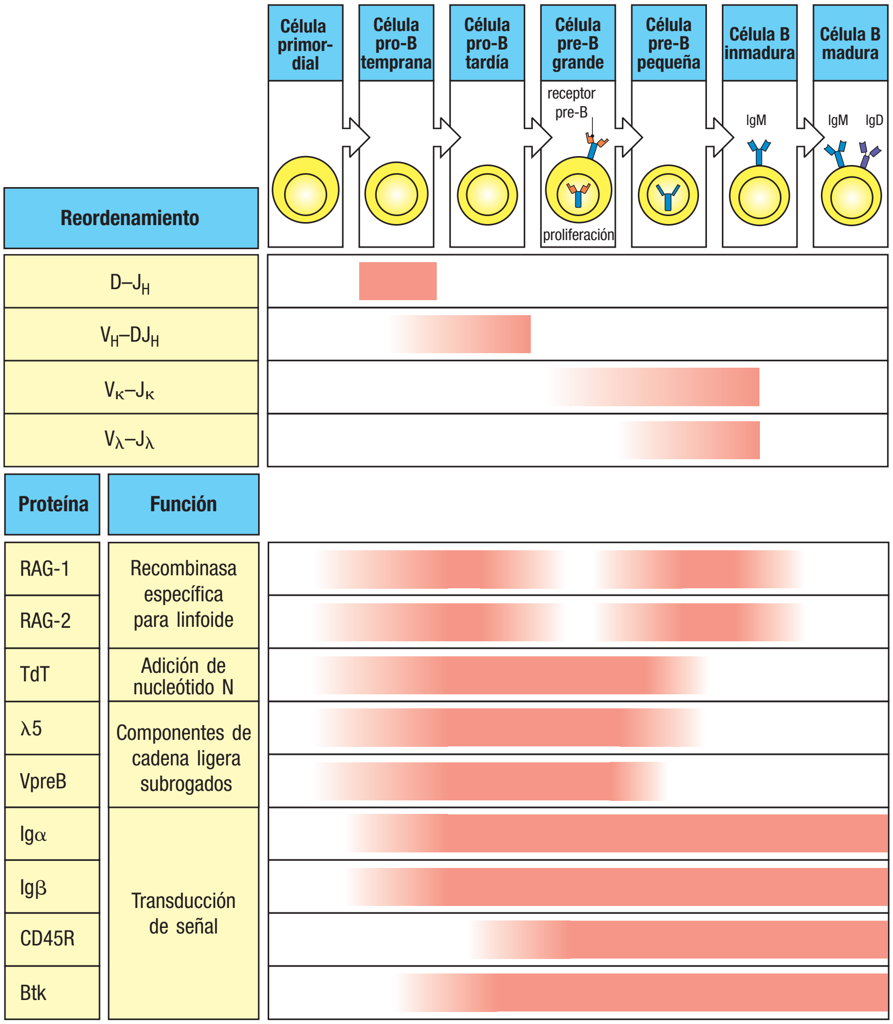
Fig. 7-9. Los reordenamientos génicos de cadena ligera no productivos pueden rescatarse por medio de reordenamiento génico adicional. La organización de los loci de cadena ligera en los ratones y en los seres humanos ofrece muchas oportunidades para el rescate de células pre-B que al inicio hacen un reordenamiento fuera de marco. El rescate de cadena ligera se ilustra para el locus κ humano. Si el primer reordenamiento es no productivo, un segmento génico 5′$V_κ$ puede recombinarse con un segmento génico 3′ $J_κ$ para eliminar la unión fuera de marco localizada entre ellos y para reemplazarla por un nuevo reordenamiento. En principio, esto puede suceder hasta cinco veces en cada cromosoma, porque hay cinco segmentos génicos $J_κ$ funcionales en los seres humanos. Si todos los reordenamientos génicos de cadena κ no producen una unión de cadena ligera productiva, el reordenamiento génico de la cadena λ puede tener éxito (no se muestra; fig. 7-11).

con uniones en cuadro exitosas alrededor de 30 a 60 veces antes de que se conviertan en células pre-B pequeñas en reposo. Por ende, una célula pre-B grande con un gen que codifica la cadena pesada reordenado particular, origina muchas células pre-B pequeñas. Las proteínas RAG se producen de nuevo en dichas células y empieza el reordenamiento del locus de cadena ligera. Cada una de estas células puede hacer un gen que codifica la cadena ligera reordenado diferente y, de esta manera, a partir de una célula pre-B única se generan células con muchas y diferentes especificidades de antígeno, lo que hace una importante contribución a la diversidad general de receptor de célula B.

El reordenamiento de cadena ligera también muestra exclusión alélica. Los reordenamientos en el locus de esta cadena por lo general sólo tienen lugar en un alelo a la vez. Los loci de cadena ligera carecen de segmentos D, y el reordenamiento ocurre por medio de unión de V a J, y si un reordenamiento VJ particular no produce una cadena ligera funcional, pueden ocurrir reordenamientos repetidos de segmentos de gen V y J no usados en el mismo alelo (fig. 7-9). Por ende, en un cromosoma pueden hacerse varios intentos de reordenamiento productivo de un gen que codifica la cadena ligera antes de iniciar algún reordenamiento en el segundo cromosoma. Esto incrementa mucho las probabilidades de que finalmente se genere una cadena ligera intacta, en especial porque hay dos loci de cadena ligera diferentes. Como resultado, muchas células que llegan a la etapa de célula pre-B tienen éxito en la generación de progenie que porta moléculas de IgM intactas, y pueden clasificarse como **células B inmaduras**. En la figura 7-10 se listan algunas de las proteínas comprendidas en la recombinación V(D)J, y se muestra de qué modo su expresión se regula durante todo el desarrollo de célula B. En la figura 7-11 se resumen las etapas de desarrollo de esta célula hasta el punto de montaje de una inmunoglobulina de superficie completa, y se indican los puntos en los cuales las células B en desarrollo pueden perderse como resultado de fracaso para producir una unión productiva.

Además de exclusión alélica, las cadenas ligeras también despliegan **exclusión isotípica**; es decir, la expresión de sólo un tipo de cadena ligera —κ o λ— por una célula B individual. En ratones y seres humanos, el locus de cadena ligera κ tiende a reordenarse antes que el locus λ. Esto se dedujo por vez primera a partir de la observación de que las células de mieloma que secretan cadenas ligeras λ que por lo general tienen reordenados sus genes que codifican para cadena ligera

Fig. 7-10. Expresión de proteínas involucradas en el reordenamiento génico y en la producción de receptores de célula pre-B y de célula B. Las proteínas enlistadas aquí se incluyeron por su importancia demostrada en la secuencia de desarrollo, en gran parte con base en estudios realizados en ratones. También se muestra la secuencia temporal del reordenamiento génico. Sus contribuciones individuales al desarrollo de células B se comentan en el texto. En la figura 7-6 se listan las proteínas de señalización y los factores de transcripción involucrados en el desarrollo temprano del linaje B.


Célula primordial
Célula pro-B temprana
Célula pro-B tardía
Célula pre-B grande
Célula pre-B pequeña
Célula B inmadura
Célula B madura
receptor pre-B
proliferación
IgM
IgM
IgD
Reordenamiento
D–J$_H$
V$_H$–DJ$_H$
Vκ–Jκ
Vλ–Jλ
Proteína
Función
RAG-1
RAG-2
Recombinasa específica para linfoide
TdT
Adición de nucleótido N
λ5
VpreB
Componentes de cadena ligera subrogados
Igα
Igβ
CD45R
Btk
Transducción de señal

κ y λ, mientras que en mielomas que secretan cadenas ligeras κ, por lo común sólo los genes κ están reordenados. Empero, este orden en ocasiones se revierte, y el reordenamiento de gen λ no necesita absolutamente el reordenamiento previo de los genes κ. Las proporciones de células B maduras que expresan κ en contraposición con λ varían de uno a otro extremo en diferentes especies. En ratones y ratas es de 95% de κ a 5% de λ, en seres humanos típicamente es de 65:35%, y en gatos es de 5:95%, lo opuesto que en ratones. Estas proporciones se correlacionan más con el número de segmentos de gen V_κ y V_λ funcionales en el genoma de las especies. También reflejan la cinética y eficacia de reordenamientos de segmento de gen. La proporción κ:λ en la población de linfocitos maduros es útil en el diagnóstico clínico, porque una proporción κ:λ aberrante indica el predominio de una clona y la presencia de un trastorno linfoproliferativo, que puede ser maligno.

7-6 Las células B inmaduras se prueban respecto a reactividad a antígenos propios antes de que salgan de la médula ósea

Una vez que una cadena ligera reordenada forma un par con una cadena μ, IgM puede expresarse sobre la superficie celular (sIgM), y la célula pre-B se convierte en una **célula B inmadura**. En esta etapa, el receptor de antígeno primero se prueba para tolerancia a antígenos propios. La tolerancia producida en el repertorio de célula B a esta etapa de desarrollo se conoce como **tolerancia central** porque surge en un órgano linfoide central, la médula ósea. Las células B que reaccionan con antígenos propios, que escapan a esta prueba y siguen madurando, aún pueden

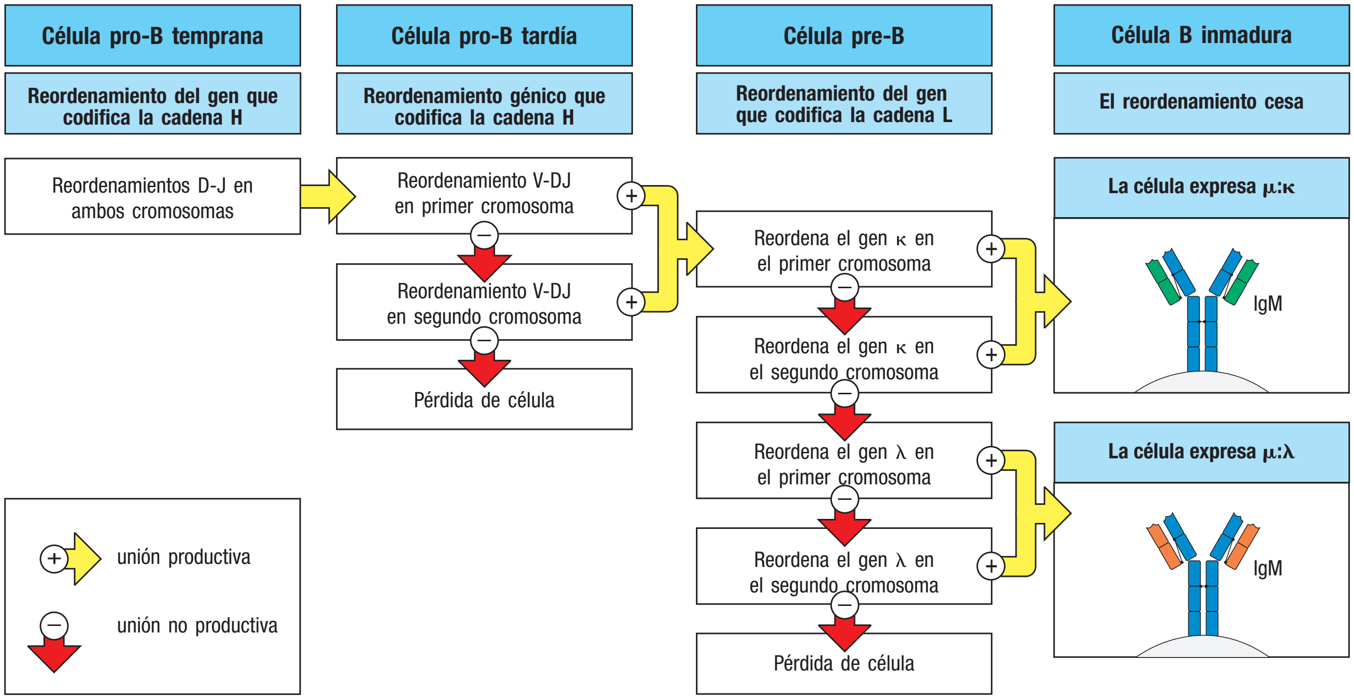

Célula pro-B temprana
Reordenamiento del gen que codifica la cadena H
Reordenamientos D-J en ambos cromosomas
Célula pro-B tardía
Reordenamiento génico que codifica la cadena H
Reordenamiento V-DJ en primer cromosoma
Reordenamiento V-DJ en segundo cromosoma
Pérdida de célula
Célula pre-B
Reordenamiento del gen que codifica la cadena L
Reordena el gen κ en el primer cromosoma
Reordena el gen κ en el segundo cromosoma
Reordena el gen λ en el primer cromosoma
Reordena el gen λ en el segundo cromosoma
Pérdida de célula
Célula B inmadura
El reordenamiento cesa
La célula expresa μ:κ
IgM
La célula expresa μ:λ
IgM
+ unión productiva
− unión no productiva

Fig. 7-11. Pasos en el reordenamiento génico de inmunoglobulina en los cuales pueden perderse células B en desarrollo. El programa de desarrollo reordena primero el locus de cadena pesada (cadena H), y después los loci de cadena ligera (cadena L). Se permite que las células progresen a la siguiente etapa cuando se ha logrado un reordenamiento productivo. Cada reordenamiento tiene una probabilidad de alrededor de uno en tres de ser exitoso, pero si el primer intento es no productivo, se suspende el desarrollo y hay una oportunidad de uno o más intentos, de modo que por matemáticas simples cuatro de cada nueve reordenamientos generan una cadena pesada. El alcance de reordenamientos repetidos es mayor en los loci de cadena ligera (fig. 7-9), de manera que se pierden menos células entre las etapas de célula pre-B y célula B inmadura, que en la transición de pro-B a pre-B.

eliminarse del repertorio después de que han salido de la médula ósea (véase más adelante, y el cap. 14). Este proceso se conoce como **tolerancia periférica**.

En la médula ósea, el destino de la célula B inmadura depende de señales suministradas por sIgM al momento de la interacción con su ambiente. sIgM se asocia con Igα e Igβ para formar un complejo de receptor de célula B funcional (sección 6-8). La señalización por Igα es en particular importante para dictar la emigración de células B desde la médula ósea, o para su supervivencia en la periferia, o para ambas, porque los ratones que expresan Igα con un dominio citoplásmico truncado que no puede emitir señal hacia el interior de la célula muestran reducción de cuatro veces el número de células B inmaduras en la médula ósea, y de 100 veces el número de células B periféricas.

A las células B inmaduras que no tienen reactividad fuerte con antígenos propios, se les permite que maduren. Salen de la médula ósea mediante sinusoides que entran al seno central y son transportadas por medio del riego sanguíneo venoso hacia el bazo. Con todo, si el receptor recién expresado encuentra un antígeno con el cual forma un fuerte enlace cruzado en la médula ósea, es decir, si la célula B es muy reactiva a un antígeno propio, el desarrollo se suspende y la célula no madura. Esto se demostró por vez primera mediante experimentos en los cuales receptores de antígeno sobre células B inmaduras se estimularon de manera experimental *in vivo* usando anticuerpos anticadena μ (apéndice I, sección A-10); el resultado fue eliminación de las células B inmaduras.

Estos datos más tempranos se han confirmado en experimentos más recientes usando ratones que expresaban transgenes que imponían la expresión de receptores de célula B reactivos a antígenos propios, pero estos últimos experimentos también han mostrado que la eliminación inmediata no es el único resultado posible de la unión a un antígeno propio. En lugar de eso, hay cuatro destinos posibles para células B inmaduras que reaccionan con un antígeno propio, dependiendo de la naturaleza del ligando que reconocen (fig. 7-12). Estos destinos son: muerte celular por apoptosis o deleción clonal; la producción de un nuevo receptor por medio de un proceso conocido como edición de receptor; la inducción de un estado permanente de falta de capacidad de respuesta, o anergia, a antígeno, e ignorancia inmunitaria. Una célula ignorante desde el punto de vista inmunitario se define como aquella que tiene afinidad por un antígeno propio pero no detecta a este último porque el antígeno está secuestrado, su concentración es baja, o no activa al receptor de célula B. Dado que las células ignorantes pueden activarse (y

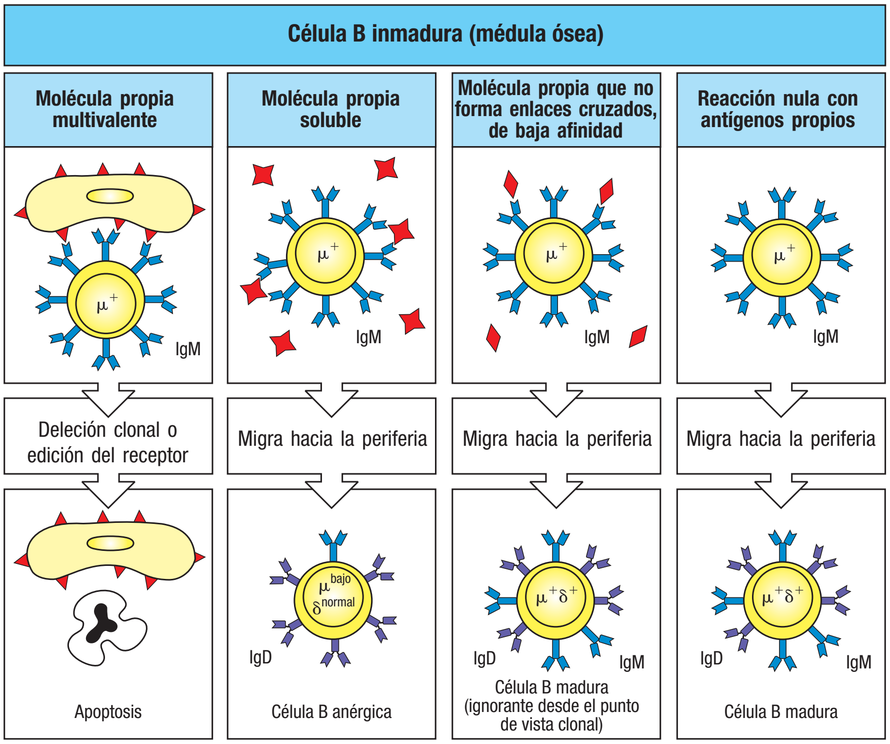

Célula B inmadura (médula ósea)
Molécula propia multivalente
Molécula propia soluble
Molécula propia que no forma enlaces cruzados, de baja afinidad
Reacción nula con antígenos propios
μ+
IgM
μ+
IgM
μ+
IgM
μ+
IgM
Deleción clonal o edición del receptor
Migra hacia la periferia
Migra hacia la periferia
Migra hacia la periferia
Apoptosis
μ bajo
δ normal
IgD
Célula B anérgica
μ+δ+
IgD
IgM
Célula B madura (ignorante desde el punto de vista clonal)
μ+δ+
IgD
IgM
Célula B madura

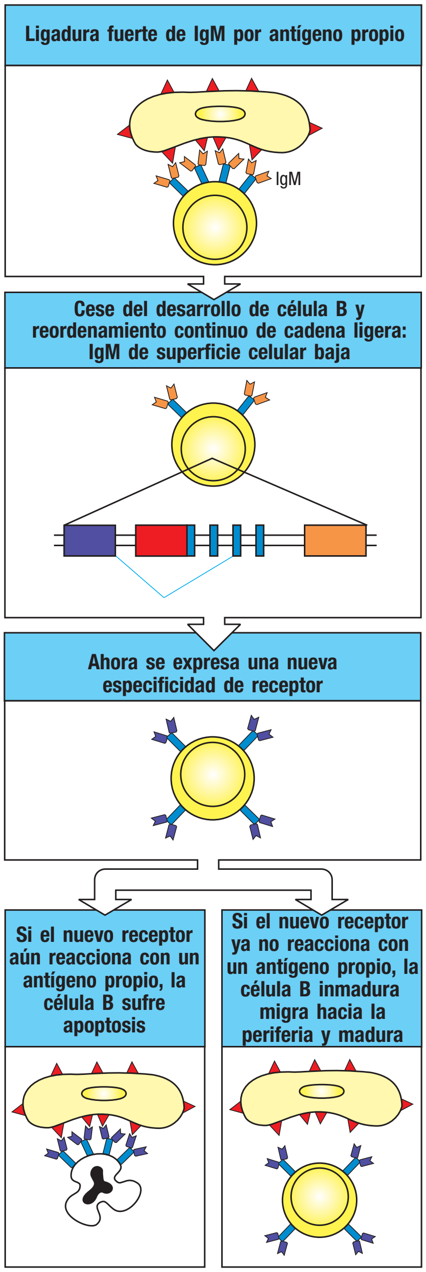
Fig. 7-12. La unión de moléculas propias en la médula ósea puede provocar la muerte o la desactivación de células B inmaduras. Primeros paneles: cuando las células B en desarrollo expresan receptores que reconocen ligandos multivalentes, por ejemplo, moléculas de superficie celular propias omnipresentes como las del MHC, estos receptores se eliminan del repertorio. Las células B experimentan edición de receptores (fig. 7-13), de modo que el receptor reactivo contra antígenos propios se elimina de manera específica, o las células en sí sufren muerte celular programada o apoptosis (deleción clonal). Segundos paneles: las células B inmaduras que se unen a antígenos propios solubles capaces de formar enlaces cruzados con los receptores de células B pierden la capacidad de respuesta al antígeno (se hacen anérgicas) y portan poca IgM de superficie. Migran hacia la periferia, donde expresan IgD pero permanecen anérgicas; si están en competencia con otras células B en la periferia, se pierden con rapidez. Terceros paneles: las células B inmaduras que se unen a antígenos monovalentes o a antígenos propios solubles con baja afinidad no reciben señal alguna como resultado de esta interacción y maduran normalmente para expresar IgM e IgD en la superficie celular. Esas células son en potencia autorreactivas, y se dice que son ignorantes desde el punto de vista clonal porque su ligando está presente pero es incapaz de activarlas. Cuartos paneles: las células B inmaduras que no encuentran antígenos maduran de modo normal; migran desde la médula ósea hasta los tejidos linfoides periféricos, donde pueden convertirse en células B recirculantes maduras que portan IgM e IgD sobre su superficie.

de hecho se activan) en ciertas condiciones, como inflamación, o cuando antígenos propios alcanzan concentraciones extraordinariamente altas, no deben considerarse inertes, y son fundamentalmente distintas de células no reactivas que podrían nunca ser activadas por antígenos propios.

La **deleción clonal**, o la eliminación de células de una especificidad para antígeno particular del repertorio, parece predominar cuando el antígeno propio que está interactuando es multivalente. El efecto de un encuentro con antígeno multivalente se probó en ratones transgénicos para ambas cadenas de una inmunoglobulina específica para moléculas del MHC de clase I H-2K^b. En esos ratones, casi todas las células B que se desarrollan portan la inmunoglobulina anti-MHC como sIgM. Si el ratón transgénico no expresa H-2Kb, se desarrollan números normales de células B, todas las cuales portan receptores anti-H-2K^b codificados por transgén. Aun así, en ratones que expresan transgenes que codifican tanto para H-2K^b como para inmunoglobulina, se bloquea el desarrollo de célula B. Se encuentran números normales de células pre-B y células B inmaduras, pero las células B que expresan la inmunoglobulina anti- H-2K^b como sIgM nunca maduran para poblar el bazo y los ganglios linfáticos; en lugar de eso, casi todas estas células B inmaduras mueren en la médula ósea por apoptosis.

De cualquier modo, la deleción clonal no es el único resultado para linfocitos con receptores reactivos a un antígeno propio. Hay un intervalo antes de la muerte celular durante el cual la célula B que reacciona a un antígeno propio puede rescatarse mediante reordenamientos adicionales de gen que reemplazan al receptor que reacciona con un antígeno propio por un nuevo receptor que no lo hace. Este mecanismo se llama **edición de receptor** (fig. 7-13). Cuando una célula B inmadura produce por vez primera sIgM, aún se está sintetizando proteína RAG. Si el receptor no reacciona a un antígeno propio, la ausencia de enlace cruzado con sIgM permite que cese el reordenamiento de gen; el desarrollo de célula B continúa, y las proteínas RAG finalmente desaparecen a medida que las células B alcanzan la madurez en el bazo. Como quiera que sea, para un receptor que reacciona a un antígeno propio, un encuentro con dicho antígeno da por resultado enlace cruzado fuerte de sIgM, el desarrollo adicional se suspende, y la expresión de RAG continúa. Por ende, continúa el reordenamiento del gen que codifica la cadena ligera (fig. 7-9). Estos reordenamientos secundarios pueden rescatar a células B inmaduras que reaccionan con un antígeno propio, al eliminar el gen

Fig. 7-13. La sustitución de cadenas ligeras por edición del receptor puede rescatar algunas células B que reaccionan con antígenos propios al cambiar su especificidad de antígeno. Cuando una célula B en desarrollo expresa receptores de antígeno que presentan fuertes enlaces cruzados por antígenos propios multivalentes, como moléculas del MHC sobre superficies celulares (panel superior), su desarrollo se suspende. La célula disminuye la expresión de IgM en la superficie y no desactiva los genes RAG (segundo panel). La síntesis continua de proteínas RAG permite que la célula siga con el reordenamiento génico de cadena ligera. Esto por lo general origina un nuevo reordenamiento productivo y la expresión de una nueva cadena ligera, que se combina con la cadena pesada previa para formar un nuevo receptor (edición de receptor; tercer panel). Si este nuevo receptor no es reactivo contra antígenos propios, la célula se "rescata" y continúa el desarrollo normal de manera muy parecida a una célula que nunca había reaccionado con antígenos propios (panel inferior derecho). Si la célula aún es reactiva a antígenos propios puede rescatarse mediante otro ciclo de reordenamiento, pero si sigue reaccionando fuertemente con antígenos propios sufrirá muerte celular programada o apoptosis y se eliminará del repertorio (deleción clonal; panel inferior izquierdo).


Ligadura fuerte de IgM por antígeno propio
IgM
Cese del desarrollo de célula B y reordenamiento continuo de cadena ligera: IgM de superficie celular baja
Ahora se expresa una nueva especificidad de receptor
Si el nuevo receptor aún reacciona con un antígeno propio, la célula B sufre apoptosis
Si el nuevo receptor ya no reacciona con un antígeno propio, la célula B inmadura migra hacia la periferia y madura

que codifica la cadena ligera que reacciona con un antígeno propio, y reemplazarlo por otra secuencia. Si la cadena ligera expresada por este nuevo reordenamiento no reacciona con un antígeno propio, la célula B continúa su desarrollo normal. Si persiste la reacción del receptor con un antígeno propio, el reordenamiento continúa en tanto no se produce un receptor que no reacciona con un antígeno propio, o se agotan los segmentos de gen V y J. Las células en las cuales persiste la reacción con un antígeno propio sufren entonces apoptosis.

La edición de receptor se ha mostrado en definitiva en ratones que portan transgenes para cadenas pesadas y ligeras de autoanticuerpos que se han colocado dentro de los loci de inmunoglobulina por medio de recombinación homóloga (véanse los detalles de este método en el apéndice I, sección A-47). El transgén imita un reordenamiento de gen primario y está rodeado por segmentos de gen endógenos no usados. En ratones que expresan el antígeno reconocido por el receptor codificado por transgén, las células B maduras que salen hacia la periferia han usado estos segmentos de gen circundantes para reordenamientos que reemplazan el transgén que codifica la cadena ligera que reacciona con un antígeno propio, por un gen que codifica la cadena ligera que no reacciona con un antígeno propio.

No está claro si la edición de receptor ocurre en el locus de cadena pesada. No hay segmentos D disponibles en un locus de cadena pesada reordenado, de modo que simplemente no puede ocurrir un reordenamiento nuevo mediante el mecanismo normal y eliminar el preexistente. En lugar de eso, un proceso de reemplazo de V_H puede usar secuencias de señal de recombinación embebidas en un evento de recombinación que desplaza el segmento de gen V desde el reordenamiento que reacciona con un antígeno propio, y lo reemplaza por un nuevo segmento de gen V. Esto se ha observado en algunos tumores de células B, pero hay dudas respecto a si ocurre durante el desarrollo de célula B normal en respuesta a las señales en receptores de célula B que reaccionan con un antígeno propio.

Al principio se creyó que la producción exitosa de una cadena pesada y una cadena ligera causaba la suspensión casi instantánea del reordenamiento de locus de cadena ligera, y que esto aseguraba exclusión tanto alélica como isotípica. La capacidad inesperada de células B que reaccionan con un antígeno propio para seguir reordenando sus genes que codifican para cadena ligera, incluso luego de haber hecho un reordenamiento productivo, ha suscitado preguntas acerca de este supuesto mecanismo de exclusión alélica.

La declinación de la concentración de proteína RAG que se observa después de un reordenamiento no autorreactivo exitoso sin duda es crucial para mantener la exclusión alélica, porque reduce la probabilidad de un reordenamiento subsiguiente. Además, un reordenamiento productivo adicional no necesariamente rompe la exclusión alélica. Si ocurrió en el mismo cromosoma elimina el reordenamiento productivo existente, y si ocurrió en el otro cromosoma no resulta productivo en dos de tres casos. Así, la disminución de la concentración de proteína RAG podría ser el principal mecanismo, si no es que el único, tras la exclusión alélica en el locus de cadena ligera. Congruente con esto, parece ser que la exclusión alélica no es absoluta, porque hay células B raras que expresan dos cadenas ligeras.

Hasta ahora se ha comentado el destino de células B recién formadas que pasan por enlace cruzado multivalente de su sIgM. Las células B inmaduras que encuentran antígenos propios de valencia baja que muestran enlace cruzado más débil, como proteínas solubles pequeñas, responden de manera diferente. En esta situación, las células B que reaccionan con un antígeno propio tienden a quedar desactivadas y entran a un estado de falta permanente de capacidad de respuesta, o **anergia**, pero no mueren de inmediato (fig. 7-12). Las células B anérgicas no pueden ser activadas por su antígeno específico incluso con la ayuda de células T específicas para antígeno. De nuevo, este fenómeno se elucidó usando ratones transgénicos. La lisozima de clara de huevo de gallina (HEL) se expresó en forma soluble a partir de un transgén en ratones que también fueron transgénicos para la inmunoglobulina anti-HEL de alta afinidad. Las células B específicas para HEL maduraron pero no pudieron mostrar respuesta a antígeno. Las células anérgicas retienen su IgM dentro de la célula, y transportan poca hacia la superficie. Además, presentan un bloqueo parcial de la transducción de señal de modo que, a pesar de concentraciones normales de sIgD de unión a HEL, las células no pueden estimularse por medio de enlace cruzado con este receptor. Parece ser que la transducción de señal se bloquea antes de la fosforilación de las cadenas Igα e Igβ, aunque todavía se desconoce el paso exacto. El defecto que emite señal puede comprender la incapacidad de los receptores de células B o de las células B anérgicas para entrar a regiones de la membrana celular en las cuales otras moléculas emisoras de señales importantes normalmente se segregan; entonces no pueden transmitir una señal completa luego de unión a antígeno. Las células que han recibido una señal anergizante también pueden aumentar la expresión de moléculas que inhiben la señalización.

La migración de células B anérgicas dentro de órganos linfoides periféricos también está alterada, y se encuentran comprometidos su lapso de vida y capacidad para competir con células B inmunocompetentes. En circunstancias normales, donde las células B que se unen a un antígeno propio soluble son raras, las células B anérgicas que reaccionan con un antígeno propio son detenidas en las áreas de células T de tejidos linfoides periféricos, y se excluyen de folículos linfoides. Las células B anérgicas no pueden ser activadas por células T, porque estas últimas son tolerantes a antígenos solubles. En lugar de eso, mueren con relativa rapidez, probablemente porque no reciben señales de supervivencia provenientes de células T. Esto asegura que el fondo común de vida prolongada de células B periféricas está purgado de células que en potencia reaccionan con un antígeno propio.

El cuarto destino potencial de células B inmaduras que reaccionan con un antígeno propio es que nada les suceda; permanecen en un estado de **ignorancia inmunitaria** de su antígeno propio (fig. 7-12). Está claro que algunas células B con una afinidad débil pero definida por un antígeno propio maduran como si no reaccionaran en absoluto a un antígeno propio. Esas células B no muestran respuesta a su antígeno propio porque interactúan de manera tan débil con el receptor que se genera poca señal intracelular, si es que se genera alguna. De modo alternativo, algunas células autorreactivas pueden no encontrar su antígeno en esta etapa porque no está accesible a células B que se están desarrollando en la médula ósea y el bazo. El hecho de que se permita que esas células B maduren refleja el equilibrio que el sistema inmunitario alcanza entre purgar toda la reactividad con antígenos propios y mantener la capacidad para responder a agentes patógenos. Si la eliminación de células que reaccionan con antígenos propios fuera demasiado eficiente, el repertorio de receptor podría hacerse demasiado limitado y, de esta manera, incapaz de reconocer una amplia variedad de agentes patógenos. Algunas enfermedades autoinmunitarias podrían ser el precio de este equilibrio, porque es muy probable que tales linfocitos que reaccionan con antígenos propios, de baja afinidad, puedan activarse y causar enfermedad en ciertas circunstancias. Así, estas células pueden considerarse las semillas de enfermedad autoinmunitaria. Sin embargo, en circunstancias normales las células B ignorantes se mantienen a raya por ausencia de auxilio por células T, la inaccesibilidad continua del antígeno propio, o la tolerancia que puede inducirse en células B maduras, que se describe más adelante en este capítulo y en el capítulo 14, en el contexto de enfermedad autoinmunitaria.

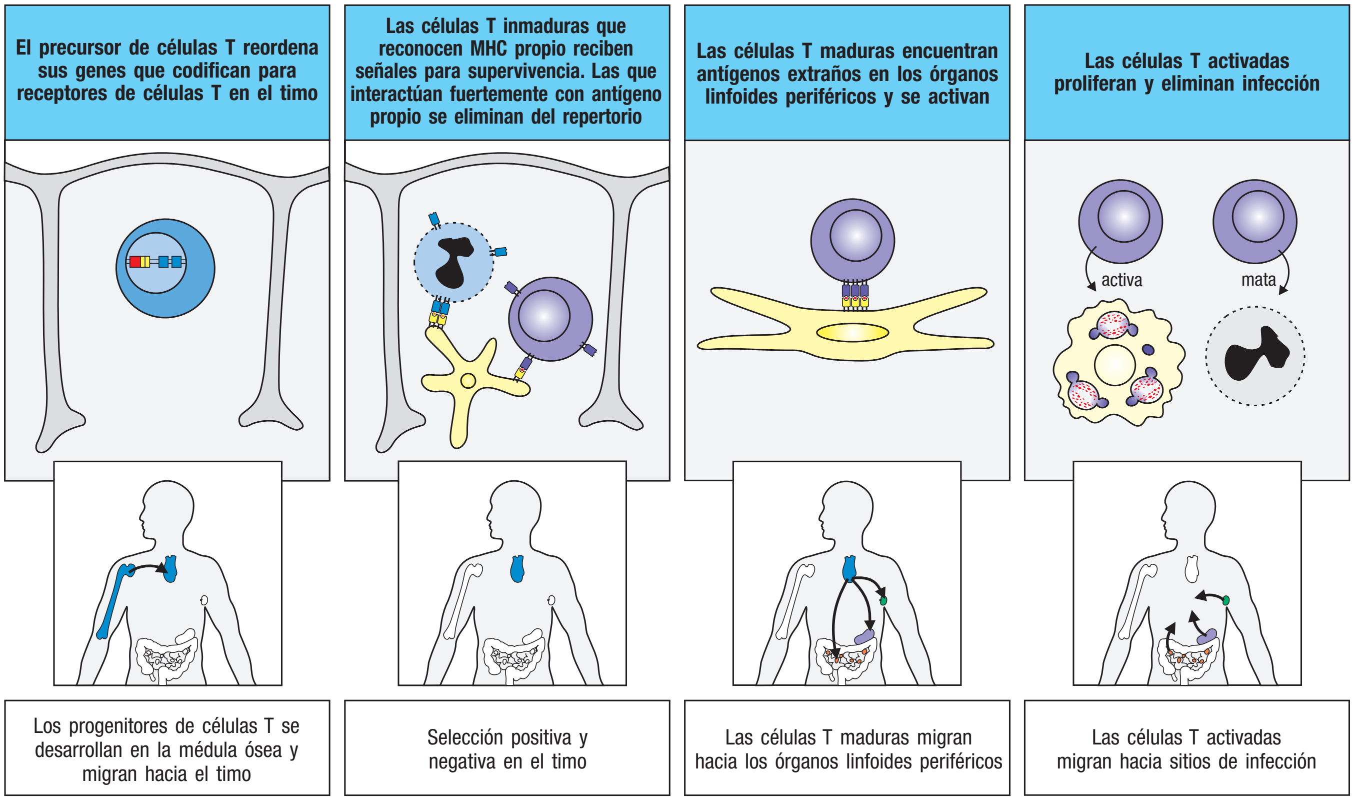
Resumen

Hasta este punto se ha seguido el desarrollo de células B desde los progenitores más tempranos en la médula ósea hasta la célula B inmadura que está lista para salir hacia el tejido linfoide periférico. El locus de cadena pesada se reordena primero y, si esto es exitoso, se produce una cadena pesada μ que se combina con cadenas ligeras sustitutas para formar el receptor de célula pre-B; éste es el primer punto de control en el desarrollo de células B. La producción del receptor de células pre-B señala reordenamiento exitoso de gen que codifica la cadena pesada, y causa cese de este reordenamiento, lo que impone exclusión alélica. También inicia la proliferación de células pre-B, que genera mucha progenie en la cual puede intentarse reordenamiento subsiguiente de cadena ligera. Si el reordenamiento inicial del gen que codifica la cadena ligera es productivo, se forma un receptor de células B de inmunoglobulina completo, el reordenamiento de gen cesa de nuevo, y la célula B continúa su desarrollo. Si el primer reordenamiento de gen que codifica la cadena ligera fracasa, el reordenamiento continúa en tanto no se hace un reordenamiento productivo o mientras no se acaban todas las regiones J disponibles. Si no se hace reordenamiento productivo, la célula B en desarrollo muere. En la sección siguiente, se describe el desarrollo de células T en el timo; luego se regresa para considerar a las células B y T juntas conforme pueblan los tejidos linfoides periféricos.

Desarrollo de células T en el timo

Las células T se desarrollan a partir de progenitores que se derivan de las células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales en la médula ósea y migran por la sangre hacia el timo, donde maduran (fig. 7-14); por tal razón se llaman linfocitos dependientes del timo (T) o células T. El desarrollo de células T es paralelo con el de células B en muchos aspectos, incluso el reordenamiento ordenado y por pasos de genes que codifican para receptor de antígeno, la prueba secuencial para reor-

Fig. 7-14. Las células T se desarrollan en el timo y migran a los órganos linfoides periféricos, donde son activadas por antígenos extraños. Los precursores de células T migran desde la médula ósea hasta el timo, donde los genes que codifican receptores de células T se reordenan (primeros paneles); los receptores de células T α:β compatibles con moléculas del MHC propias transmiten una señal de supervivencia al momento de interactuar con el epitelio del timo, lo que lleva a la selección positiva de las células que los portan. Los receptores que reaccionan con antígenos propios transmiten una señal que provoca la muerte celular y de este modo se eliminan del repertorio en un proceso de selección negativa (segundos paneles). Las células T que sobreviven a la selección maduran y abandonan el timo para circular en la periferia; repetidas veces salen de la sangre para migrar por los órganos linfoides periféricos, donde pueden encontrar su antígeno extraño específico y quedar activadas (terceros paneles). La activación resulta en expansión clonal y diferenciación en células T efectoras. Éstas son atraídas hacia sitios de infección, donde pueden matar células infectadas o activar macrófagos (cuartos paneles); otras son atraídas hacia áreas de células B donde ayudan a activar una respuesta de anticuerpos (que no se muestra).



El precursor de células T reordena sus genes que codifican para receptores de células T en el timo

Las células T inmaduras que reconocen MHC propio reciben señales para supervivencia. Las que interactúan fuertemente con antígeno propio se eliminan del repertorio

Las células T maduras encuentran antígenos extraños en los órganos linfoides periféricos y se activan

Las células T activadas proliferan y eliminan infección

Los progenitores de células T se desarrollan en la médula ósea y migran hacia el timo

Selección positiva y negativa en el timo

Las células T maduras migran hacia los órganos linfoides periféricos

Las células T activadas migran hacia sitios de infección denamiento exitoso de gen, y la formación eventual de un receptor de antígeno heterodimérico completo. Además, el desarrollo de células T en el timo incluye algunos procesos que no suceden para células B, como la generación de dos líneas distintas de células T: γ:δ y α:β, que expresan genes que codifican para receptores de antígeno distintos. Las células T en desarrollo también pasan por un extenso proceso de selección que depende de interacciones con células del timo, y que conforma el repertorio maduro de células T para asegurar la restricción de MHC propio, así como tolerancia a antígenos propios. Se empieza con una perspectiva general de las etapas del desarrollo de timocito y su relación con la anatomía del timo antes de considerar el reordenamiento de gen y los mecanismos de selección.

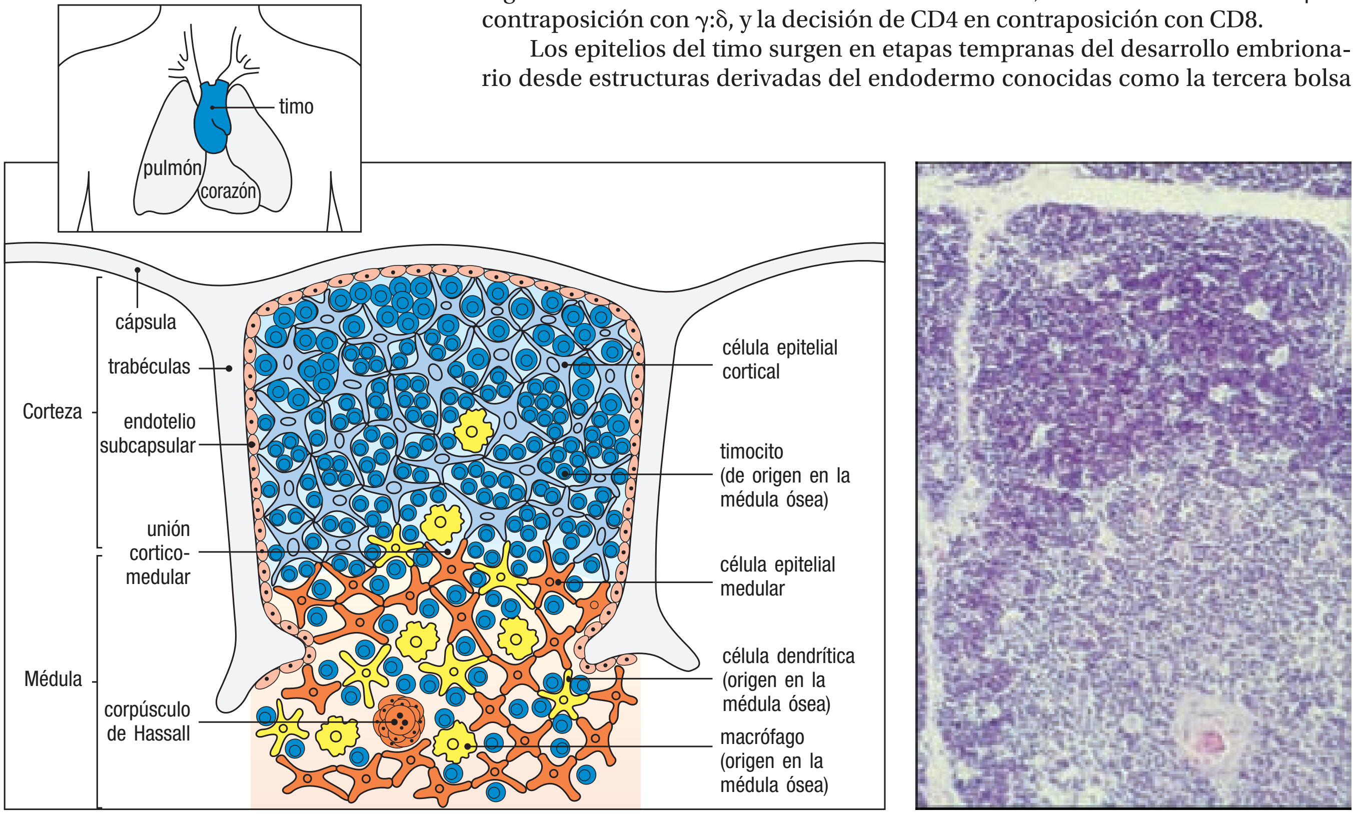
7-7 Los progenitores de células T se originan en la médula ósea, pero todos los eventos importantes en su desarrollo ocurren en el timo

El timo está situado en la parte anterosuperior del tórax, justo por arriba del corazón. Consta de muchos lobulillos, cada uno diferenciado con claridad hacia una región cortical externa, la **corteza del timo**, y una **médula** interna (fig. 7-15). En jóvenes, el timo contiene grandes números de precursores de células T en desarrollo embebidos en una red de epitelios conocidos como **estroma del timo**, que proporcionan un ambiente singular para el desarrollo de células T análogo al que suministran a las células B las células del estroma de la médula ósea.

Los linfocitos T se desarrollan a partir de un progenitor linfoide en la médula ósea que también da lugar a linfocitos B. Algunos de estos progenitores abandonan la médula ósea y migran hacia el timo (fig. 7-14). Aquí, la célula progenitora recibe una señal, más probablemente desde células del estroma, que se transduce mediante un receptor llamado Notch1 para activar genes específicos. La señalización del Notch se usa ampliamente en el desarrollo de animales para especificar diferenciación de tejido; en el desarrollo de linfocitos, la señal de Notch instruye al precursor para comprometerse para la línea de células T en lugar de la línea de células B. Si bien los detalles aún son incompletos, la señalización de Notch se requiere durante todo el desarrollo de células T, y se cree que también ayuda a regular otras elecciones de líneas de estos linfocitos, incluso la elección de α:β en contraposición con γ:δ, y la decisión de CD4 en contraposición con CD8.

Los epitelios del timo surgen en etapas tempranas del desarrollo embrionario desde estructuras derivadas del endodermo conocidas como la tercera bolsa

Fig. 7-15. Organización celular del timo en los seres humanos. El timo, que yace en la parte media del cuerpo (por arriba del corazón), está formado por varios lóbulos, cada uno de los cuales contiene regiones cortical (externa) y medular (central) bien definidas. La corteza consta de timocitos inmaduros (azul oscuro), células epiteliales corticales ramificadas (azul claro) con las cuales los timocitos corticales inmaduros están muy relacionados, y macrófagos dispersos (amarillo), que participan en la eliminación de timocitos apoptósicos. La médula consta de timocitos maduros (azul oscuro) y células epiteliales medulares (anaranjado), junto con macrófagos (amarillo) y células dendríticas (amarillo) originadas en la médula ósea (diagrama de la izquierda). Los corpúsculos de Hassall probablemente también sean sitios de destrucción celular. Los timocitos ubicados en la capa celular cortical externa son células inmaduras en proliferación, mientras que los timocitos corticales más profundos son principalmente células T inmaduras que pasan por selección en el timo. La fotografía muestra el corte equivalente de un timo de ser humano, coloreado con hematoxilina y eosina. La corteza está coloreada en oscuro, mientras que la médula en color claro. El cuerpo grande en la médula es un corpúsculo de Hassall. Fotografía cortesía de C.J. Howe.


timo
pulmón
corazón
Corteza
Médula
cápsula
trabéculas
endotelio subcapsular
unión cortico-medular
corpúsculo de Hassall
célula epitelial cortical
timocito (de origen en la médula ósea)
célula epitelial medular
célula dendrítica (origen en la médula ósea)
macrófago (origen en la médula ósea)

faríngea y la tercera hendidura branquial. Juntos, estos tejidos epiteliales forman un timo rudimentario, o **primordio tímico**, que después es colonizado por células de origen hematopoyético que dan lugar a grandes números de **timocitos**, comprometidos a la línea de células T, y a las **células dendríticas intratímicas**. Los timocitos no son simplemente pasajeros dentro del timo: influyen sobre la disposición de las células epiteliales del timo de la cual dependen para la supervivencia, al inducir la formación de una estructura epitelial reticular que rodea a los timocitos en desarrollo (fig. 7-16). El timo se coloniza de modo independiente por muchos macrófagos, también originados en la médula ósea.

La estructura celular del timo humano se ilustra en la figura 7-15. Las células derivadas de la médula ósea están distribuidas de manera diferencial entre la corteza y la médula del timo. La corteza sólo contiene timocitos maduros y macrófagos dispersos, mientras que en la médula se encuentran timocitos más maduros, junto con células dendríticas y macrófagos. Esto refleja los diferentes eventos vinculados con el desarrollo que ocurren en estos dos compartimientos.

La importancia del timo en la inmunidad se descubrió por vez primera por medio de experimentos en ratones; de hecho, casi todo el conocimiento sobre el desarrollo de células T en el timo proviene del ratón. Se encontró que la extirpación quirúrgica del timo **(timectomía)** al momento del nacimiento causa ratones con inmunodeficiencia, lo que hizo que el interés se enfocara en este órgano en una época en la cual no se había definido la diferencia entre linfocitos T y B en mamíferos. Desde entonces mucha evidencia, incluso observaciones en niños con inmunodeficiencia, ha confirmado la importancia del timo en el desarrollo de células T. En el **síndrome de DiGeorge** en seres humanos y en ratones con la mutación ***nude***, el timo no se forma y el individuo afectado produce linfocitos B pero pocos linfocitos T. El síndrome de DiGeorge es una combinación compleja de defectos cardiacos, faciales, endocrinos e inmunitarios con deleciones del cromosoma 22q11, mientras que la mutación *nude* se debe a un defecto del gen que codifica la Whn, un factor de transcripción necesario para la diferenciación terminal de células epiteliales; el nombre *nude* se dio a la mutación porque también causa falta de pelo.

La función crucial del estroma del timo en la inducción de la diferenciación de células precursoras derivadas de la médula ósea puede demostrarse mediante injertos de tejido entre dos ratones mutantes, cada uno de los cuales carece de células T maduras por una razón diferente. En ratones *nude* el epitelio del timo no se diferencia, mientras que en ratones *scid* no hay desarrollo de linfocitos B ni T por un defecto del reordenamiento del gen que codifica el receptor de antígeno (sección 4-5). Injertos recíprocos de timo y médula ósea entre estas cepas que tienen inmunodeficiencia muestran que los precursores de la médula ósea *nude* se desarrollan normalmente en un timo *scid* (fig. 7-17). De este modo, el defecto en ratones *nude* yace en las células del estroma del timo. El trasplante de timo *scid* hacia ratones *nude* lleva al desarrollo de células T. Empero, la médula ósea *scid* no puede desarrollar dichos linfocitos, incluso en un receptor natural.

En ratones, el timo se sigue desarrollando durante tres a cuatro semanas después del nacimiento, mientras que en seres humanos está por completo desarrollado al momento del nacimiento. El índice de producción de células T por el timo es mayor antes de la pubertad. Luego de esta edad, el timo empieza a disminuir de volumen, y la producción de células T nuevas en adultos es más baja, aunque continúa durante toda la vida. Tanto en ratones como en seres humanos, la extirpación del timo después de la pubertad no se acompaña de pérdida notable de la función o el número de células T. Así, parece ser que una vez que se establece el repertorio de estos linfocitos, la inmunidad puede sostenerse sin la producción de números importantes de células T nuevas; en lugar de eso el fondo común de células T periféricas se mantiene por medio de células T de vida prolongada, y mediante algo de división de células T maduras.

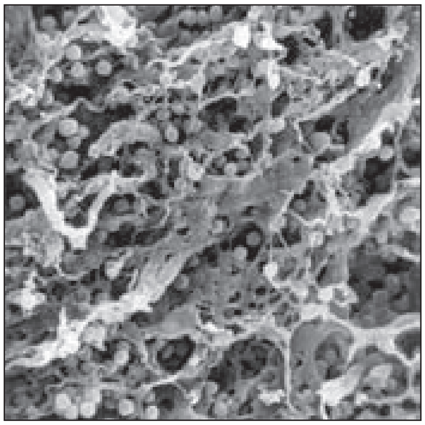


Fig. 7-16. Las células epiteliales del timo forman una red que rodea timocitos en desarrollo. En esta micrografía electrónica de barrido del timo, los timocitos en desarrollo (las células esféricas) ocupan los intersticios de una extensa red de células epiteliales. Fotografía cortesía de W. van Ewijk.

7-8 Los precursores de célula T proliferan de manera extensa en el timo, pero casi todos mueren ahí

Los precursores de células T que llegan al timo desde la médula ósea pasan hasta una semana diferenciándose ahí antes de entrar a una fase de proliferación intensa.

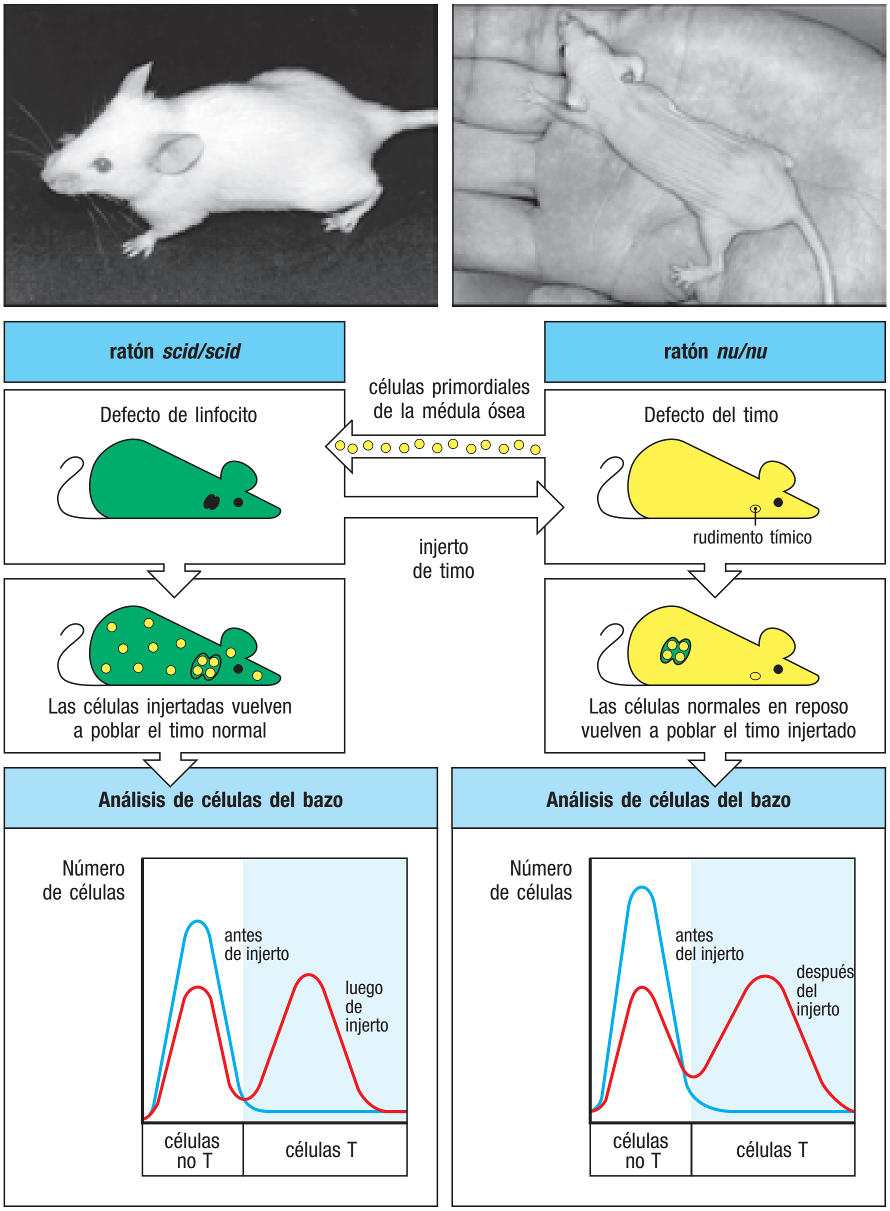

ratón *scid/scid*
ratón *nu/nu*
Defecto de linfocito
células primordiales de la médula ósea
Defecto del timo
rudimento tímico
injerto de timo
Las células injertadas vuelven a poblar el timo normal
Las células normales en reposo vuelven a poblar el timo injertado
Análisis de células del bazo
Número de células
antes de injerto
luego de injerto
células no T
células T
Análisis de células del bazo
Número de células
antes del injerto
después del injerto
células no T
células T

Fig. 7-17. El timo es esencial para la maduración de células derivadas de la médula ósea a células T. Los ratones con mutación *scid* (fotografía superior izquierda) tienen un defecto que impide la maduración de los linfocitos, mientras que los ratones con la mutación *nude* (fotografía superior derecha) tienen un defecto que afecta el desarrollo del epitelio cortical del timo. Las células T no se desarrollan en estas dos cepas de ratón: puede demostrarse al teñir células del bazo con anticuerpos específicos para células T maduras y analizarlas en un citómetro de flujo (apéndice I, sección A-22), como lo representa la línea de color azul en las gráficas de los paneles inferiores. Las células de la médula ósea de ratones *nude* pueden sustituir a las células T en ratones *scid* (línea de color rojo en el gráfico de la izquierda), lo que muestra que, en el ambiente correcto, las células de la médula ósea del ratón *nude* son intrínsecamente normales y capaces de producir células T. Las células epiteliales del timo provenientes de ratones *scid* pueden inducir la maduración de células T en ratones *nude* (línea de color rojo en el gráfico de la derecha), lo que demuestra que el timo proporciona el microambiente esencial para el desarrollo de células T.

En un ratón adulto joven el timo contiene casi 10^8 a 2×10^8 timocitos. Cada día se generan alrededor de 5×10^7 nuevas células; con todo, sólo alrededor de 10^6 a 2×10^6 (a grandes rasgos 2 a 4%) de éstas abandonan el timo cada día como células T maduras. Pese a la disparidad entre el número de células T generadas a diario en el timo y el número que sale, el timo no sigue aumentando de tamaño ni de número de células. Esto se debe a que alrededor de 98% de los timocitos que se desarrollan en el timo también muere en dicho órgano. No se observa daño difundido, lo que indica que la muerte es por apoptosis más que por necrosis (sección 1-14).

Los cambios en la membrana plasmática de células que sufren apoptosis llevan a su fagocitosis rápida, y se observan cuerpos apoptósicos (la cromatina condensada residual de células apoptósicas) dentro de macrófagos en toda la corteza del timo (fig. 7-18). Este desecho al parecer despilfarrado de timocitos es una parte crucial del desarrollo de células T, porque refleja la investigación intensiva por la cual pasa cada linfocito respecto a la capacidad para reconocer complejos de péptido propio:MHC propio, y para tolerancia de antígenos propios.

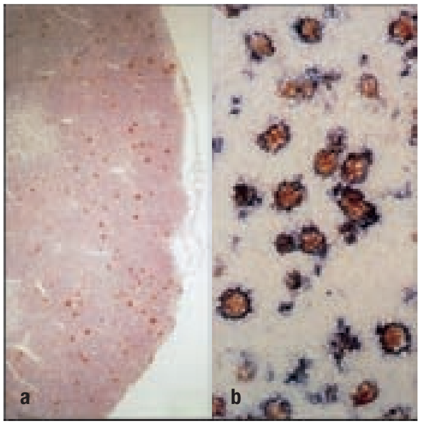


Fig. 7-18. Las células T en desarrollo que sufren apoptosis son fagocitadas por macrófagos en la corteza del timo. En el panel a se muestra un corte a través de la corteza del timo y parte de la médula en el cual las células se han teñido con un colorante rojo para apoptosis. La corteza del timo está a la derecha de la fotografía. Las células apoptósicas están dispersas en toda la corteza, pero son raras en la médula. En el panel b se muestra un corte de corteza del timo a mayor aumento, donde aparecen las células apoptósicas en color rojo y los macrófagos en color azul. Las células apoptósicas pueden observarse dentro de los macrófagos. Aumentos: panel a, × 45; panel b, × 164. Fotografías cortesía de J. Sprent y C. Surh.

7-9 Las etapas sucesivas del desarrollo de linfocitos se caracterizan por cambios en moléculas de superficie celular

Al igual que las células B en desarrollo, los timocitos en desarrollo pasan por una serie de fases que se caracterizan por cambios en el estado de genes que codifican para receptor de célula T, y en la expresión del receptor de célula T, y por cambios de la expresión de proteínas de superficie celular como el complejo CD3 (sección 6-8) y las proteínas correceptoras CD4 y CD8 (sección 3-17). Tales cambios de superficie reflejan el estado de maduración funcional de la célula, y se usan combinaciones particulares de proteínas de superficie celular como marcadores para células T en diferentes etapas de diferenciación. Las principales etapas se resumen en la figura 7-19. En etapas tempranas del desarrollo de células T se producen dos líneas de las mismas, α:β y γ:δ, que tienen diferentes tipos de receptor de células T. Más tarde, las células T α:β se desarrollan hacia dos subgrupos funcionales distintos, células T CD4 y CD8.

Cuando las células progenitoras entran por vez primera al timo desde la médula ósea, carecen de la mayor parte de las moléculas de superficie características de células T maduras, y sus genes que codifican para receptor no están reordenados. Dichas células dan lugar a la población importante de células T α:β, y a la población menor de células T γ:δ. Si se inyectan en la circulación periférica, estos progenitores linfoides incluso pueden dar lugar a células B y NK. Las interacciones con el estroma del timo desencadenan una fase inicial de diferenciación a lo largo de la vía de la línea de células T, seguida por proliferación de células y la expresión de las primeras moléculas de superficie celular específicas para células T, por ejemplo CD2 y (en ratones) Thy-1. Al final de esta fase, que puede durar casi una semana, los timocitos portan marcadores distintivos de la línea de células T, pero no expresan alguno de los tres marcadores de superficie celular que definen a las células T maduras. Éstos son el complejo de CD3:receptor de célula T, y los correceptores CD4 o CD8. Esas células se llaman **timocitos doble negativo** por la ausencia de CD4 y CD8 (fig. 7-19).

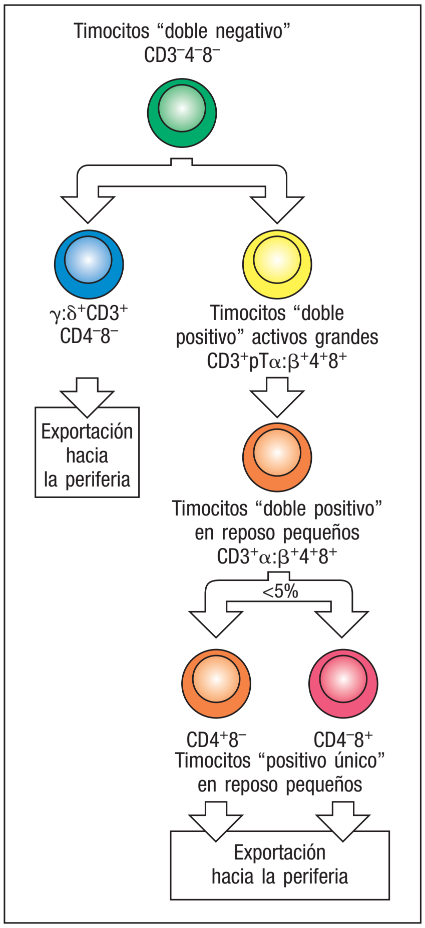

Timocitos "doble negativo"
$CD3^-4^-8^-$
$\gamma{:}\delta^+CD3^+$ $CD4^-8^-$
Exportación hacia la periferia
Timocitos "doble positivo" activos grandes
$CD3^+pT\alpha{:}\beta^+4^+8^+$
Timocitos "doble positivo" en reposo pequeños
$CD3^+\alpha{:}\beta^+4^+8^+$
<5%
$CD4^+8^-$
$CD4^-8^+$
Timocitos "positivo único" en reposo pequeños
Exportación hacia la periferia

Fig. 7-19. En el timo se producen dos linajes distintos de timocitos. CD4, CD8 y moléculas del complejo de receptores de células T (CD3, y las cadenas α y β del receptor de célula T) son moléculas de superficie celular importantes para identificar a subpoblaciones de timocitos. La población de células más temprana en el timo no expresa estas proteínas, y dado que no expresan CD4 o CD8 se llaman timocitos "doble negativo". Dichas células incluyen precursores que dan lugar a dos linajes de célula T: la población minoritaria de células T γ:δ (que carecen de CD4 o CD8 incluso cuando maduran), y la mayor parte de linaje de células T α:β. El desarrollo de células T α:β prospectivas procede por etapas en las cuales CD4 y CD8 son expresados por la misma célula; éstos se conocen como timocitos "doble positivo". Tales células se agrandan y se dividen. Más tarde, se convierten en células doble positivo en reposo pequeñas que expresan cantidades bajas de receptores de células T. Casi todos los timocitos mueren dentro del timo después de convertirse en células doble positivo pequeñas, pero las células cuyos receptores pueden interactuar con complejos moleculares péptido propio: MHC propio pierden la expresión de CD4 o CD8 e incrementan la magnitud de la expresión de receptores de células T. El resultado de este proceso son los timocitos "positivo único", que, después de su maduración, se exportan desde el timo como células T positivas sólo para CD4 o CD8 maduras.

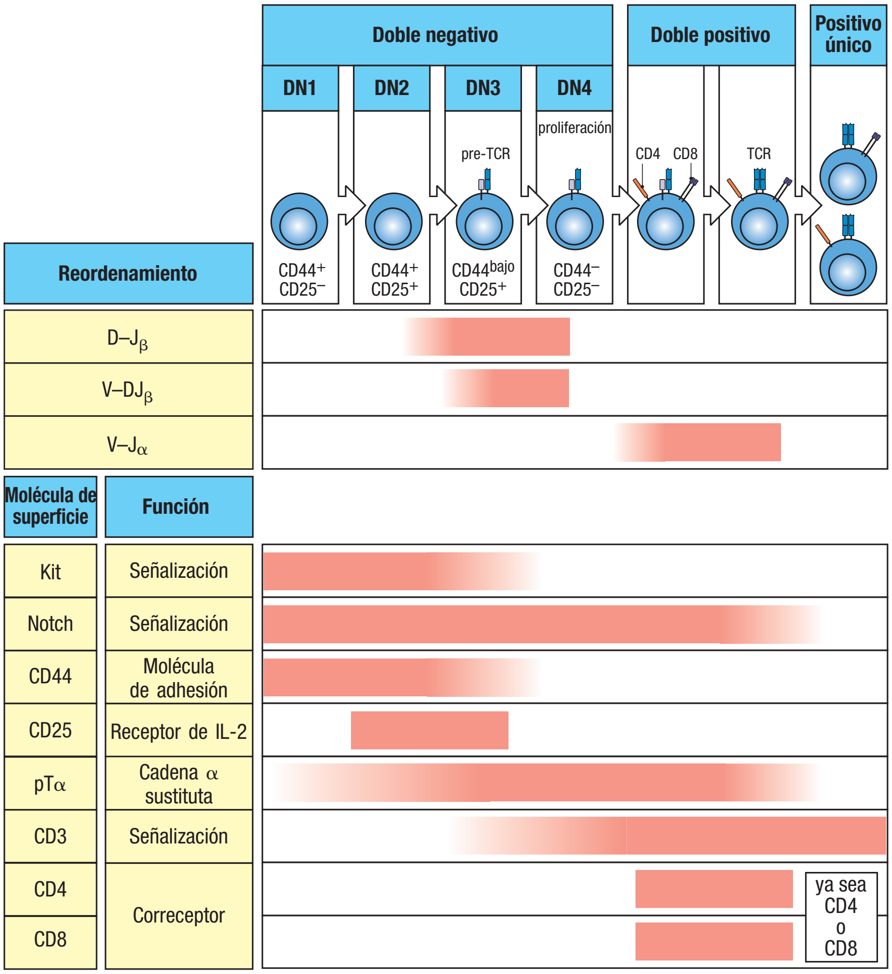


Fig. 7-20. Correlación de etapas de desarrollo de células T $\alpha:\beta$ en el timo de ratón con el programa de reordenamiento génico y la expresión de proteínas de superficie celular. Los precursores linfoides se activan para proliferar y convertirse en timocitos comprometidos al linaje de células T por medio de interacciones con el estroma tímico. Estas células doble negativo (DN1) expresan CD44 y Kit, y en una etapa más tardía (DN2) expresan CD25, la cadena α del receptor de IL-2. A continuación, las células DN2 (CD44$^+$ CD25$^+$) empiezan a reordenar el locus de la cadena β, y se convierten en CD44^{bajo} y Kit^{bajo} conforme ocurre esto, y se transforman en células DN3. Estas últimas están suspendidas en la etapa CD44^{bajo} CD25$^+$ hasta que reordenan de manera productiva el locus de la cadena β; la cadena β en marco después se aparea con una cadena sustituta llamada pTα para formar el receptor de célula pre-T (pre-TCR), y se expresa sobre la superficie celular, lo que desencadena la entrada al ciclo celular. La expresión de pequeñas cantidades de pTα:β sobre la superficie celular en asociación con CD3 emite señales para el cese del reordenamiento génico de la cadena β, y activa la proliferación celular rápida, que causa pérdida de CD25. Entonces estas células se conocen como células DN4. Finalmente, las células DN4 dejan de proliferar y se expresan CD4 y CD8. Las células positivas para CD4$^+$ CD8$^+$ pequeñas empiezan el reordenamiento eficiente en el locus de la cadena α. Más tarde, las células expresan concentraciones bajas de receptores de células T $\alpha:\beta$, y el complejo CD3 relacionado, y están listas para la selección. Casi todas las células mueren al no ser seleccionadas de modo positivo, o como consecuencia de selección negativa, pero algunas son seleccionadas para madurar sólo para CD4 o CD8, y finalmente para salir del timo. La expresión de algunas otras proteínas de superficie celular se describe respecto a las etapas de desarrollo del timocito. Las proteínas enlistadas aquí son una selección de las que se sabe se relacionan con el desarrollo temprano del linaje T, y se incluyeron por su importancia probada en la secuencia de desarrollo, en su mayor parte con base en estudios en ratones. Las contribuciones individuales al desarrollo de células T se comentan en el texto.

En el timo por completo desarrollado, las células T doble negativo inmaduras constituyen alrededor de 60% de los timocitos que carecen tanto de CD4 como de CD8. Este fondo común (casi 5% de los timocitos) también incluye dos poblaciones de células T más maduras que pertenecen a líneas minoritarias. Una de éstas, que representa alrededor de 20% de las células doble negativo en el timo, comprende células que se han reordenado y están expresando los genes que codifican para el receptor de célula T $\gamma:\delta$; en la sección 7-12 se revisan nuevamente. La segunda, que representa otro 20% de los timocitos doble negativo, incluye células que portan receptores de célula T $\alpha:\beta$ de diversidad muy limitada. Éstas también expresan el receptor NK1.1 que suele encontrarse en linfocitos NK; por ende, se conocen como **células T NK**. Estas últimas se activan como parte de la respuesta temprana a muchas infecciones; difieren de la línea mayor de células T $\alpha:\beta$ por cuanto reconocen moléculas CD1 más que moléculas del MHC de clase I o II (sección 5-18), y no se muestran en la figura 7-19. En esta exposición y en otras subsiguientes, el término “timocitos doble negativo” se reserva para los timocitos inmaduros que todavía no expresan una molécula de receptor de célula T completa. Tales células dan lugar a células T tanto $\gamma:\delta$ como $\alpha:\beta$ (fig. 7-19), aunque casi todas ellas se desarrollan a lo largo de la vía $\alpha:\beta$.

La vía $\alpha:\beta$ se muestra con mayor detalle en la figura 7-20. La etapa de doble negativo puede subdividirse en cuatro etapas con base en la expresión de la molécula de adhesión CD44, CD25 (la cadena α del receptor de IL-2) y Kit, el receptor para SCF (sección 7-1). Al principio, los linfocitos doble negativo expresan Kit y CD44, pero no CD25, y se llaman células **DN1**; en estas células, los genes que codifican para las dos cadenas de los receptores de células T están en la configuración de línea germinal. A medida que los timocitos maduran, empiezan a expresar CD25 sobre su superficie, y se llaman células **DN2**; más tarde, la expresión de CD44 y Kit se reduce, y se llaman células **DN3**.

El reordenamiento del locus de cadena β del receptor de células T empieza en células DN2, con algo de reordenamientos de D_β a J_β, y continúa en células DN3 con reordenamiento V_β a DJ_β. Las células que no logran hacer un reordenamiento exitoso del locus de cadena β permanecen en la etapa DN3 ($CD44^{bajo}$ $CD25^+$) y mueren pronto, mientras que aquéllas que hacen reordenamientos productivos de gen que codifica la cadena β y expresan dicha cadena pierden la expresión de CD25 de nuevo y progresan hacia la etapa **DN4**, en la cual proliferan. No está clara la importancia funcional de la expresión transitoria de CD25: las células T se desarrollan normalmente en ratones en los cuales se ha efectuado deleción del gen que codifica IL-2 (apéndice I, sección A-47). En cambio, Kit tiene bastante importancia para el desarrollo de los timocitos doble negativo más tempranos, por cuanto los ratones que carecen de Kit tienen un número mucho menor de células T doble negativo. Además, el receptor de IL-7 también es esencial para el desarrollo temprano de células T, porque hay un bloqueo grave del desarrollo cuando es defectuoso. Por último, la señalización de Notch continua tiene importancia para la progresión por cada una de estas etapas del desarrollo de células T.

En timocitos DN3, las cadenas β expresadas forman pares con una cadena α de receptor de célula pre-T sustituto llamada **pTα** (α de célula pre-T), lo que permite el montaje de un **receptor de célula pre-T** completo que tiene estructura y función análogas a las del receptor de célula pre-B. El receptor de células pre-T se expresa sobre la superficie celular en un complejo con las moléculas CD3 que proporcionan los componentes emisores de señal de receptores de células T (sección 6-8). El montaje del complejo de CD3:receptor de células pre-T conduce a proliferación celular, el paro del reordenamiento adicional del gen que codifica la cadena β, y la expresión de CD8 y de CD4. La mayor parte de los timocitos son **timocitos doble positivo**. Una vez que éstos dejan de proliferar y se convierten en células doble positivo pequeñas, el locus de cadena α empieza a reordenarse. Como se comenta más adelante en este capítulo, la estructura del locus α (sección 4-9) permite múltiples intentos sucesivos de reordenamiento, de modo que se reordena en forma exitosa en casi todos los timocitos en desarrollo. De este modo, casi todas las células doble positivo producen un receptor de célula T α:β durante su lapso de vida relativamente breve.

Los timocitos doble positivo pequeños inicialmente expresan pocos receptores de célula T. Casi ninguno de estos receptores puede reconocer complejos de péptido propio:molécula del MHC propia; fracasarán en la selección positiva, y las células morirán. En cambio, las células doble positivo que reconocen complejos de péptido propio:MHC propio y, en consecuencia, pueden seleccionarse de manera positiva, siguen madurando, y expresan concentraciones altas del receptor de células T. De modo concurrente, dejan de expresar una u otra de las dos moléculas correceptoras, y se convierten en **timocitos positivo único** para CD4 o CD8. Los timocitos también pasan por selección negativa durante y después de la etapa doble positivo, que elimina a las células que tienen la capacidad para responder a antígenos propios. Casi 2% de los timocitos doble positivo sobrevive a esta investigación doble y madura como células T positivas para un solo antígeno que en forma gradual se exportan desde el timo para formar el repertorio de células T periférico. En el ratón, el tiempo estimado entre la entrada de un progenitor de célula T hacia el timo y la exportación de su progenie madura es de casi tres semanas.

7-10 Timocitos en diferentes etapas de desarrollo se encuentran en diferentes partes del timo

El timo se divide en dos regiones principales, una corteza periférica y una médula central (fig. 7-15). Casi todo el desarrollo de células T tiene lugar en la corteza; en la médula sólo se observan timocitos positivos maduros sólo para un antígeno. Al principio, los progenitores provenientes de la médula ósea entran en la unión corticomedular y migran hacia la corteza externa (fig. 7-21). En el borde externo de la corteza, en la región subcapsular del timo, timocitos doble negativo inmaduros grandes proliferan de manera vigorosa; se cree que tales células representan pro-

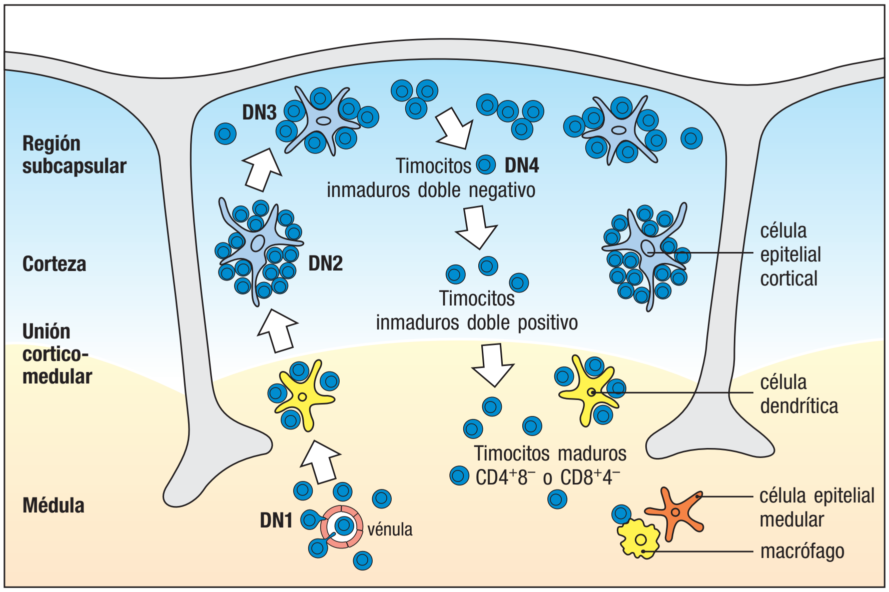

Región subcapsular
Corteza
Unión cortico-medular
Médula
DN3
DN2
DN1
vénula
Timocitos inmaduros doble negativo
DN4
Timocitos inmaduros doble positivo
Timocitos maduros $CD4^+8^-$ o $CD8^+4^-$
célula epitelial cortical
célula dendrítica
célula epitelial medular
macrófago

Fig. 7-21. Timocitos en diferentes etapas de desarrollo se encuentran en distintas partes del timo. Los timocitos precursores más tempranos entran al timo desde el torrente sanguíneo por medio de vénulas localizadas cerca de la unión corticomedular. Los ligandos que interactúan con el receptor Notch1 se expresan en el timo y actúan sobre las células inmigrantes para comprometerlas al linaje de células T. Conforme estas células se diferencian por medio de las etapas doble negativo (DN) $CD4^-$ $CD8^-$ descritas en el texto, migran por la unión corticomedular y hacia la corteza externa. Las células DN3 residen cerca de la región subcapsular. A medida que el progenitor madura más hacia la etapa doble positivo $CD4^+$ $CD8^+$, migra de regreso por la corteza. Finalmente, la médula sólo contiene células T positivo único maduras, que finalmente salen del timo.

genitores de timocito comprometidos, y su progenie inmediata da lugar a todas las poblaciones de timocito subsiguientes. En planos más profundos de la corteza, casi todos los timocitos son células doble positivo pequeñas. El estroma cortical está compuesto de células epiteliales con prolongaciones ramificadas largas que expresan moléculas del MHC de clases II y I sobre su superficie. La corteza del timo está atestada de timocitos, y las prolongaciones ramificadas de las células epiteliales de ésta hacen contacto con casi todos los timocitos corticales (fig. 7-16). El contacto entre las moléculas del MHC sobre células epiteliales de la corteza del timo y los receptores de células T en desarrollo tiene una función crucial en la selección positiva (véase más adelante en este capítulo).

Después de selección positiva, las células T en desarrollo migran desde la corteza hacia la médula. La médula contiene menos linfocitos, y de los que están presentes predominan las células T positivas sólo para un antígeno que recientemente maduraron, y que al final abandonan el timo. La médula tiene una participación en la selección negativa. Las células presentadoras de antígeno en este ambiente comprenden células dendríticas que expresan moléculas coestimuladoras, que por lo general están ausentes de la corteza. Además, células epiteliales medulares especializadas presentan antígenos periféricos para la inducción de tolerancia a antígenos propios. Las células epiteliales corticales y medulares se desarrollan desde un progenitor común, que expresa el antígeno de superficie MTS24. La diferenciación de los dos tipos de epitelio probablemente es crucial para la función apropiada del timo.

7-11 Las células T con receptores α:β o γ:δ surgen a partir de un progenitor común

Las células T que portan receptores γ:δ difieren de las células T α:β en los tipos de antígeno que reconocen, en el modelo de expresión de los correceptores CD4 y CD8, y en su distribución anatómica en la periferia. Los dos tipos de células T también difieren en función, aunque se sabe relativamente poco acerca de las funciones de las células T γ:δ y los ligandos que reconocen (secciones 2-34 y 3-19). Diferentes loci genéticos se usan para hacer estos dos tipos de receptores de células T (sección 4-11). El programa de desarrollo de dicho linfocito debe controlar la línea a la que se compromete un precursor, y asegurar también que una célula T madura expresa componentes de receptor de sólo una línea. Los reordenamientos de gen encontrados en timocitos y en células T γ:δ y α:β maduras sugieren que estas dos líneas de células divergen desde un precursor común luego de que ya

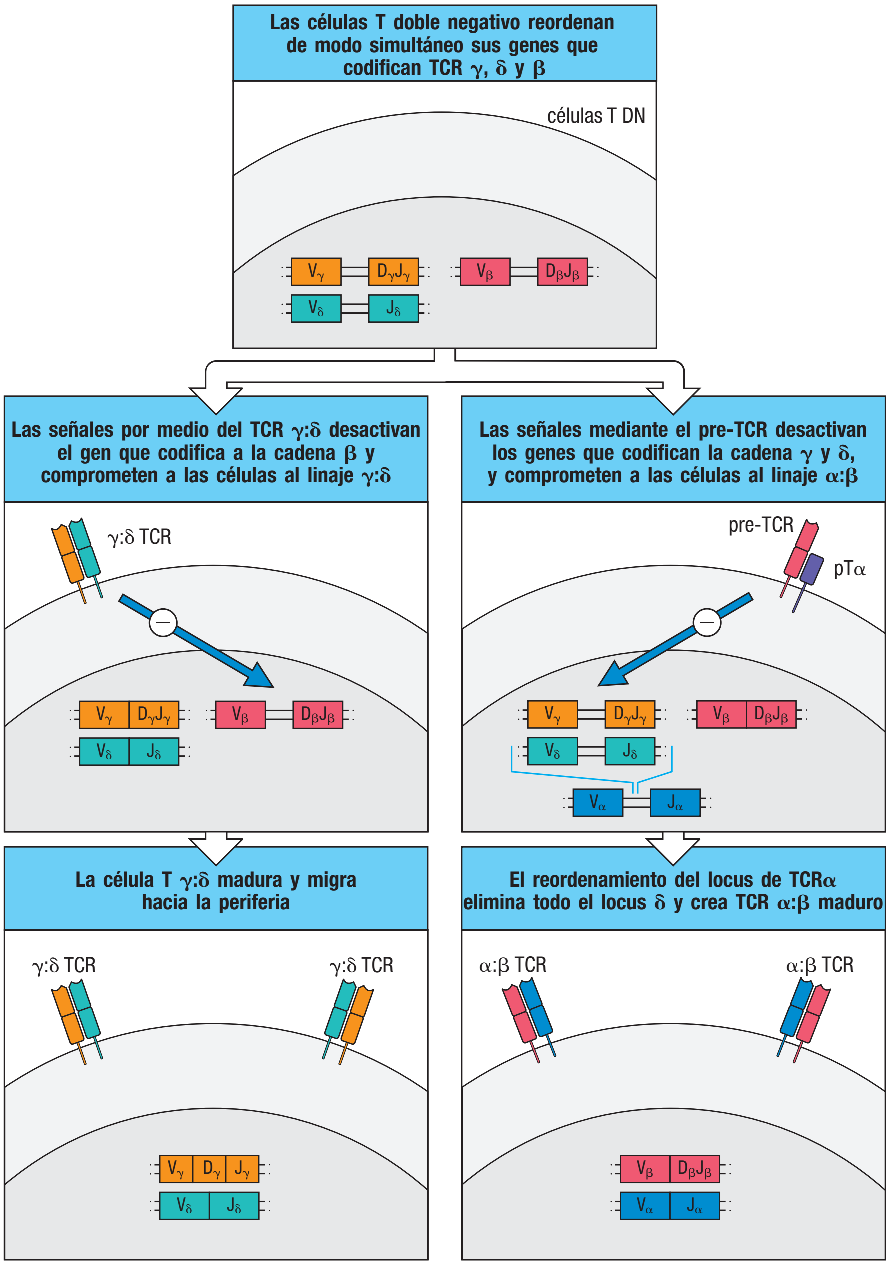

Las células T doble negativo reordenan de modo simultáneo sus genes que codifican TCR γ, δ y β
células T DN
V_γ
$D_\gamma J_\gamma$
V_β
$D_\beta J_\beta$
V_δ
J_δ
Las señales por medio del TCR γ:δ desactivan el gen que codifica a la cadena β y comprometen a las células al linaje γ:δ
γ:δ TCR
Las señales mediante el pre-TCR desactivan los genes que codifican la cadena γ y δ, y comprometen a las células al linaje α:β
pre-TCR
pTα
V_α
J_α
La célula T γ:δ madura y migra hacia la periferia
γ:δ TCR
γ:δ TCR
V_γ
D_γ
J_γ
V_δ
J_δ
El reordenamiento del locus de TCRα elimina todo el locus δ y crea TCR α:β maduro
α:β TCR
α:β TCR
V_β
$D_\beta J_\beta$
V_α
J_α

Fig. 7-22. Las señales a través del receptor de célula T γ:δ y del receptor de célula pre-T compiten para determinar el destino de los timocitos. Durante el desarrollo de las células T en el timo, los timocitos doble negativo (DN) empiezan a reordenar los loci de receptor de las células T γ, δ y β de manera simultánea (panel superior). Si se forma un receptor de células T γ:δ completo antes de que un reordenamiento génico de cadena β exitoso haya resultado en la producción del receptor de célula pre-T (paneles izquierdos), el timocito recibe señales por medio del receptor γ:δ, lo que desactiva el reordenamiento génico adicional de cadena β, y compromete a la célula al linaje γ:δ. Después esta célula madura para formar una célula T γ:δ y migra fuera del timo hacia la circulación periférica (panel inferior izquierdo). Si una cadena β funcional se forma antes que un receptor γ:δ completo, se aparea con pTα para generar un receptor de célula pre-T (paneles derechos). En este caso, el timocito en desarrollo recibe una señal mediante el receptor de célula pre-T, suspende los reordenamientos de los loci γ y δ, y se compromete al linaje α:β. El timocito pasa desde la etapa DN3, por la etapa DN4 de proliferación, hasta la etapa doble positivo, en la cual el locus de la cadena TCRα se reordena y se produce un receptor de célula T α:β maduro (panel inferior derecho). El reordenamiento del locus de la cadena α elimina los genes δ, lo que impide la producción de un receptor γ:δ en la misma célula.

han ocurrido ciertos reordenamientos de gen (fig. 7-22). Las células T γ:δ maduras pueden contener genes que codifican para cadena β reordenados, aunque 80% de ellos no es productivo, y las células T α: β maduras a menudo contienen genes que codifican para cadena γ reordenados, pero en su mayor parte fuera de cuadro.

Los loci β, γ y δ pasan por reordenamiento de modo casi simultáneo en timocitos en desarrollo. Se cree que la decisión de un precursor de comprometerse a la línea γ:δ o α: β depende de si se produce una cadena γ funcional y una cadena δ funcional y, así, un receptor γ:δ funcional, antes de una cadena β funcional, que puede formar pares con pTα para crear el receptor de célula pre-T (β:pTα) (sección 7-9). Se cree que el receptor de célula T γ:δ suministra una señal más fuerte al precursor de célula T que la suministrada por el receptor de célula pre-T, y que esta señal más fuerte da pie a compromiso γ:δ, mientras que la señal más débil emitida por el receptor de célula pre-T lleva a compromiso α: β. Algunas evidencias sugieren que la fuerza de señalización de Notch también puede contribuir a la elección del destino de la célula.

En casi todos los precursores hay un reordenamiento exitoso de gen que codifica la cadena β antes de que haya ocurrido reordenamiento exitoso de γ y δ. La producción de un receptor de célula pre-T suspende entonces el reordenamiento adicional de gen, y emite señales al timocito para que prolifere, a fin de que exprese sus genes que codifican para correceptor, y finalmente para que inicie reordenamiento de los genes que codifican para cadena α. Se sabe que el receptor de β:pTα emite señales de manera constitutiva por medio de la tirosincinasa Lck, y no parece necesitar un ligando sobre el estroma tímico. Dicha señalización es crucial para el desarrollo adicional de una célula T α:β.

Parece probable que las señales mediante el receptor de célula pre-T comprometen a la célula al linaje α:β (fig. 7-22). No obstante, un problema con este modelo es cómo explicar la aparición de células γ:δ maduras que portan reordenamientos productivos en el locus de cadena β. Un modo de conciliar esto es si dichas células se hubieran comprometido a la línea γ:δ más que a la línea α:β porque hubieran recibido una señal proveniente de un receptor γ:δ montado antes de haber montado un receptor de célula pre-T funcional. Para tal hipótesis es necesario que el receptor de célula T γ:δ y el de célula pre-T emitan señales de manera diferente, lo cual se ha establecido a últimas fechas.

Una vez que el locus de cadena α empieza a reordenarse después de una señal de receptor de célula pre-T, los segmentos de gen que codifica la cadena δ localizados dentro del locus de cadena α se eliminan como un círculo extracromosómico. Esto asegura más que las células comprometidas a la línea α:β no hagan un receptor γ:δ completo.

7-12 Las células T que expresan regiones V de cadena γ y δ particulares surgen en una secuencia ordenada en etapas tempranas de la vida

Durante el desarrollo del organismo, la generación de los diversos tipos de células T, incluso la región V particular montada en células γ:δ, está controlada desde el punto de vista del desarrollo. Las primeras células T en aparecer durante el desarrollo embrionario portan receptores de célula T γ:δ (fig. 7-23). En el ratón, en el cual puede estudiarse en detalle el desarrollo del sistema inmunitario, las células T γ:δ aparecen primero en olas o brotes separados; las células T en cada ola pueblan distintos sitios en el animal adulto.

La primera ola de células T γ:δ puebla la epidermis; los linfocitos T quedan acuñados entre los queratinocitos y adoptan una forma parecida a la dendrítica que les ha dado el nombre de **células T epidérmicas dendríticas (dETC)**. La segunda ola se aloja en los epitelios de las vías de la reproducción. Es notorio que dado el gran número de reordenamientos en teoría posibles, los receptores expresados por estas olas tempranas de células T γ:δ son en esencia invariables. Todas las células en cada ola montan las mismas regiones V_γ y V_δ. Aun así, en cada ola diferente se usa un grupo distinto de segmentos de gen V, D y J. De este modo, ciertos segmentos de gen V, D y J se seleccionan para reordenamiento en momentos particulares durante el desarrollo embrionario; las razones de esta limitación se entienden poco. No hay nucleótidos N que contribuyan a diversidad adicional en las uniones entre los segmentos de gen V, D y J, lo que refleja la ausencia de la enzima TdT de estas células T fetales.

Luego de estas olas iniciales, las células T se producen de manera continua más que en brotes, y predominan las células T α:β que constituyen más de 95% de los timocitos. Las células T γ:δ producidas en esta etapa son diferentes de las que se observan en las olas tempranas. De forma importante, tienen receptores más diversos, para los cuales se han usado varios segmentos de gen V diferentes, y las secuencias de receptor tienen abundantes adiciones de nucleótido N. Casi todas estas células T γ:δ, al igual que las células T α:β, se encuentran en tejidos linfoides periféricos más que en sitios epiteliales.

Los cambios vinculados con el desarrollo en el uso de segmento de gen V y la adición de nucleótido N en células T γ:δ murinas corren paralelos con los cambios en las poblaciones de células B durante el desarrollo fetal, que se comenta más adelante. De cualquier modo, su importancia funcional no está clara, y no todos los cambios en el modelo de receptores expresados por células T γ:δ ocurren en seres humanos. Por ejemplo, las dETC no parecen tener homólogos humanos exactos, aunque hay células T γ:δ en las vías de la reproducción y el tubo digestivo de seres humanos. Las dETC de ratón quizá funcionen como células centinela que se activan en el momento de daño local de tejido o como células que regulan procesos inflamatorios.

7-13 La síntesis exitosa de una cadena β reordenada permite la producción de un receptor de célula pre-T que desencadena proliferación celular y bloquea más el reordenamiento de gen que codifica la cadena β

Ahora se revisa el desarrollo de células T α:β. El reordenamiento de los loci de cadenas β y α sigue una secuencia que corre pareja de modo estrecho con el reordenamiento de los loci de cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina durante el desarrollo de célula B (secciones 7-2 y 7-5). Los segmentos de gen que codifican para cadena β se reordenan primero; los segmentos de gen D_β se reordenan a segmentos de gen J_β, y esto va seguido por reordenamiento de segmentos de gen V_β a gen DJ_β (fig. 7-24). Si es imposible sintetizar cadena β funcional a partir de estos reordenamientos, la célula será incapaz de producir un receptor de célula pre-T, y morirá, a

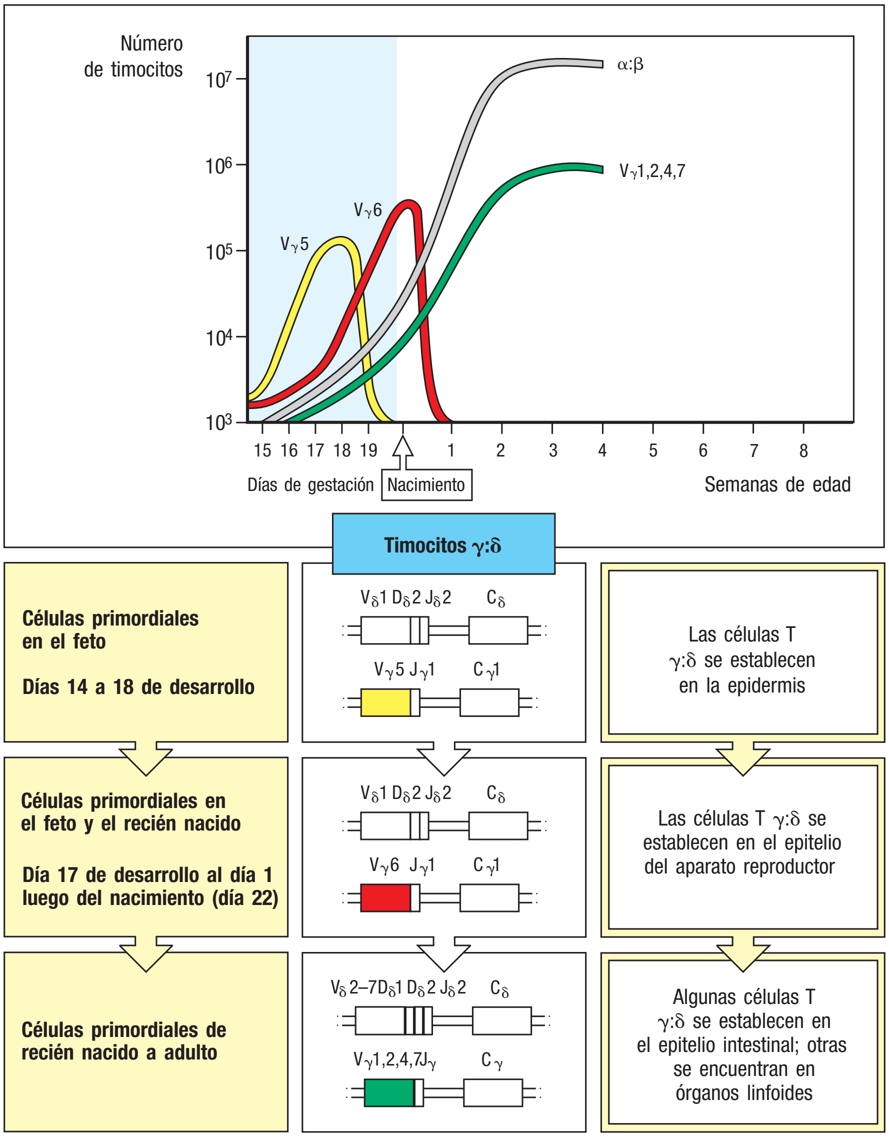


Fig. 7-23. El reordenamiento de los genes de los receptores de células T γ y δ en el ratón procede en olas de células que expresan segmentos génicos Vγ y Vδ diferentes. Casi a las dos semanas de gestación, el locus $C_{\gamma1}$ se expresa con su gen V más cercano ($V_{\gamma5}$). Después de algunos días, las células que portan $V_{\gamma5}$ declinan (panel superior) y se reemplazan por células que expresan el siguiente gen más proximal, $V_{\gamma6}$. Estas dos cadenas γ reordenadas se expresan con el mismo gen de cadena δ reordenado (paneles inferiores), y hay poca diversidad de unión en la cadena V_γ o en la cadena V_δ. Como consecuencia, casi todas las células T γ:δ producidas en cada una de estas olas tempranas tienen la misma especificidad, aunque se desconoce el antígeno reconocido en cada caso. Las células que portan $V_{\gamma5}$ quedan establecidas de modo selectivo en la epidermis, mientras que las que portan $V_{\gamma6}$ se establecen en el epitelio de las vías de la reproducción. Luego del nacimiento, el linaje de células T α:β se hace dominante y, si bien aún se producen células T γ:δ, son una población mucho más heterogénea, que porta receptores con mucha diversidad de unión. Nótese que los segmentos génicos V_γ se describen usando el sistema propuesto por Tonegawa.

menos que haga reordenamientos exitosos en los loci γ y δ (sección 7-12). Como sea, al contrario de las células B con reordenamientos de gen que codifica la cadena pesada de inmunoglobulina no productivos, los timocitos con reordenamientos VDJ de cadena β no productivos pueden rescatarse por medio de reordenamiento adicional, que es posible por las dos agrupaciones de segmentos de gen D_β y J_β torrente arriba de dos genes C_β (fig. 4-9). Por ello la probabilidad de una unión VDJ productiva en el locus β es un poco más alta que la probabilidad de 55% de un ordenamiento de gen que codifica la cadena pesada de inmunoglobulina productivo.

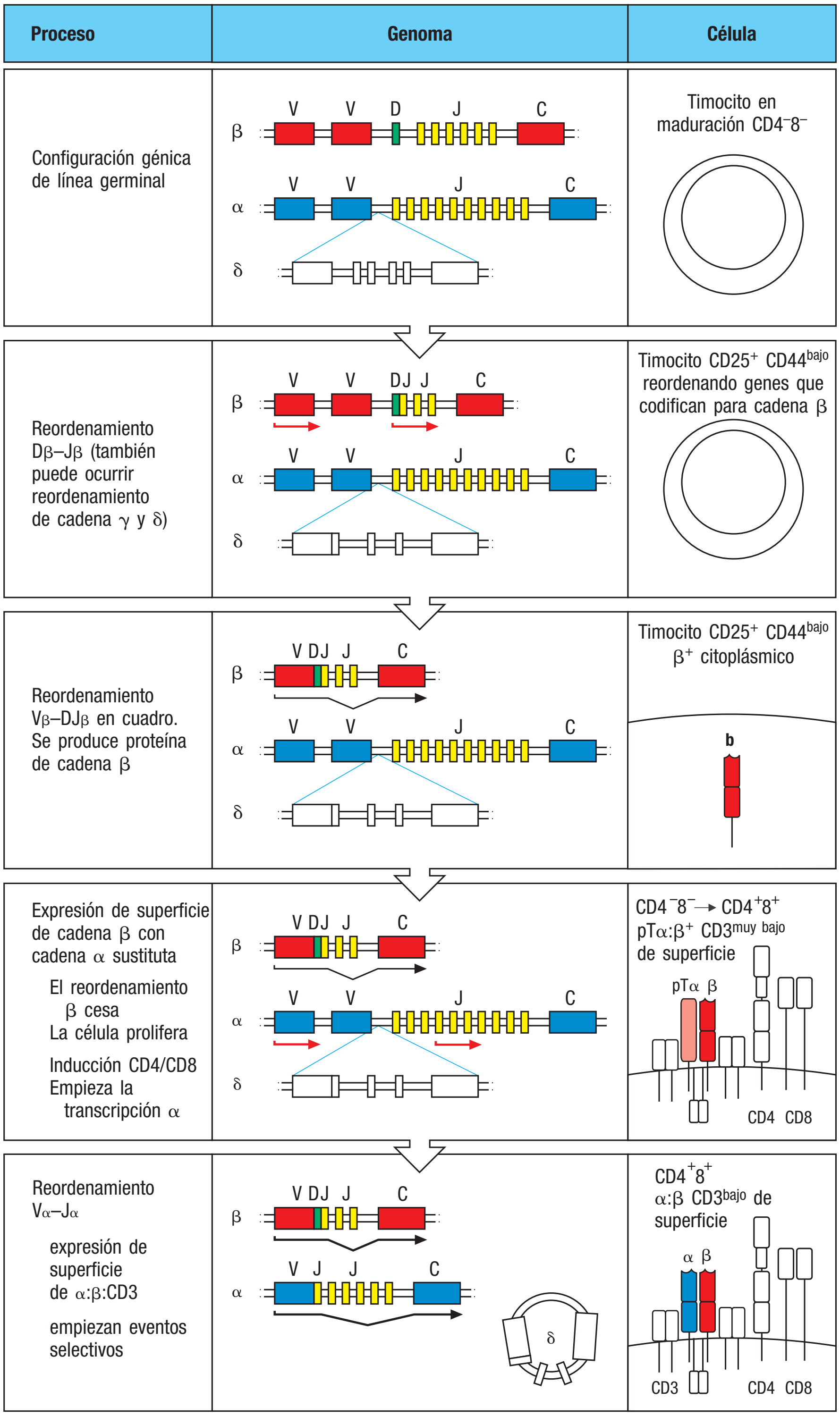

Proceso
Genoma
Célula
Configuración génica de línea germinal
β
V V D J C
α
V V J C
δ
Timocito en maduración CD4–8–
Reordenamiento Dβ–Jβ (también puede ocurrir reordenamiento de cadena γ y δ)
V V DJ J C
V V J C
Timocito CD25+ CD44bajo reordenando genes que codifican para cadena β
Reordenamiento Vβ–DJβ en cuadro. Se produce proteína de cadena β
V DJ J C
V V J C
Timocito CD25+ CD44bajo β+ citoplásmico
b
Expresión de superficie de cadena β con cadena α sustituta
El reordenamiento β cesa
La célula prolifera
Inducción CD4/CD8
Empieza la transcripción α
V DJ J C
V V J C
CD4–8– → CD4+8+
pTα:β+ CD3muy bajo de superficie
pTα β
CD4 CD8
Reordenamiento Vα–Jα
expresión de superficie de α:β:CD3
empiezan eventos selectivos
V DJ J C
V J J C
δ
CD4+8+
α:β CD3bajo de superficie
α β
CD3
CD4 CD8

Fig. 7-24. Etapas de reordenamiento génico en células T α:β. Se muestra la secuencia de reordenamientos génicos, junto con una indicación de la etapa en la cual ocurren los eventos y la naturaleza de las moléculas del receptor de superficie celular expresadas en cada etapa. El locus de cadena β se reordena primero, en timocitos doble negativo CD4$^-$ CD8$^-$ que expresan CD25 y cifras bajas de CD44. Al igual que con los genes de cadena pesada de inmunoglobulina, los segmentos génicos D a J se reordenan antes de que los segmentos génicos V se reordenen a DJ (segundo y tercer paneles). Es posible hacer hasta cuatro intentos para generar un reordenamiento productivo en el locus de cadena β, porque hay cuatro segmentos génicos D con dos grupos de segmentos génicos J asociados con cada locus de cadena β de TCR (que no se muestran). El gen reordenado de manera productiva se expresa al inicio dentro de la célula y después a cifras bajas sobre la superficie celular. Se asocia con pTα, una cadena α de 33 kDa sustituta que es equivalente a λ5 en el desarrollo de células B, y dicho heterodímero pTα:β forma un complejo con las cadenas CD3 (cuarto panel). La expresión del receptor de células pre-T emite señales hacia los timocitos en desarrollo para que suspendan el reordenamiento génico de la cadena β y para que pasen por múltiples ciclos de división. Al final de este brote proliferativo, se expresan las moléculas CD4 y CD8, la célula deja de pasar por ciclos y la cadena α ahora tiene la capacidad de experimentar reordenamiento. El primer reordenamiento génico de la cadena α elimina todos los segmentos génicos δ D, J y C en ese cromosoma, aunque éstos se retienen como DNA circular, lo que prueba que éstas son células que no se encuentran en división (panel inferior). Esto desactiva de forma permanente el gen de la cadena δ. Los reordenamientos del locus de cadena α pueden pasar por varios ciclos, debido al gran número de segmentos génicos V_α y J_α, de modo que casi siempre ocurren reordenamientos productivos. Cuando se produce una cadena α funcional que se aparea de forma eficiente con la cadena β, el timocito CD3$^{\text{bajo}}$ CD4$^+$ CD8$^+$ está listo para experimentar selección por su capacidad para reconocer péptidos propios en asociación con moléculas del MHC propio.

Una vez que ha ocurrido un reordenamiento productivo de gen que codifica la cadena β, ésta se expresa junto con la cadena compañera invariable pTα y las moléculas CD3 (fig. 7-24), y se transporta hacia la superficie celular. El complejo β:pTα es un receptor de célula pre-T funcional análogo al complejo de receptor de célula pre-B μ:VpreB:λ5 en el desarrollo de células B (sección 7-3). La expresión del receptor de célula pre-T en la etapa DN3 del desarrollo de timocito desencadena la fosforilación y degradación de RAG-2, lo que suspende el reordenamiento de gen que codifica la cadena β y asegura así la exclusión alélica en el locus β. Esta señal induce la etapa DN4 en la cual ocurre proliferación celular rápida, y finalmente se expresan las proteínas correceptoras CD4 y CD8. El receptor de célula pre-T emite señales de manera constitutiva mediante la proteína cinasa citoplásmica Lck, una tirosincinasa de la familia Src (fig. 6-14), y no parece necesitar un ligando sobre el epitelio del timo. Lck después se asocia con las proteínas correceptoras. En ratones con deficiencia genética de Lck, el desarrollo de células T se suspende antes de la etapa CD4 CD8, y es imposible que se hagan reordenamientos del gen que codifica la cadena α.

La participación de la cadena β expresada en la supresión del reordenamiento adicional del locus β puede demostrarse en ratones que contienen un transgén TCRβ reordenado: tales ratones expresan la cadena β transgénica en casi 100% de sus células T, lo que muestra que hay fuerte supresión del reordenamiento de los genes que codifican para cadena β endógenos. La importancia de pTα se ha mostrado en ratones con deficiencia de la misma, en los cuales hay un decremento de 100 veces de las células T α:β y falta de exclusión alélica en el locus β.

Durante la proliferación de células DN4 desencadenada por la expresión del receptor de célula pre-T, los genes *RAG-1* y *RAG-2* se reprimen. De ahí que no ocurre reordenamiento del locus de cadena α sino hasta que termina la fase proliferativa, cuando *RAG-1* y *RAG-2* se transcriben de nuevo, y se acumula el complejo RAG-1:RAG-2 funcional. Esto asegura que cada célula T en la cual un gen que codifica la cadena β se ha reordenado de modo exitoso dé lugar a muchos timocitos CD4 CD8. Una vez que las células dejan de dividirse, cada una de ellas puede reordenar de manera independiente sus genes que codifican para cadena α, de modo que una cadena β funcional única puede asociarse con muchas cadenas α diferentes en las células progenie. Durante el periodo de reordenamiento de gen que codifica la cadena α, los receptores de célula T α:β se expresan primero, y puede empezar la selección de complejos de péptido propio:MHC propio en el timo.

A medida que las células T progresan de la etapa de doble negativo a la de doble positivo y finalmente a positivas sólo para un antígeno, se observa un modelo de expresión distinto de proteínas comprendidas en el reordenamiento y señalización, y de factores de transcripción que con mayor probabilidad controlan la expresión de genes importantes que codifican para células T, como los que codifican para el receptor de células T mismo (fig. 7-25). TdT, la enzima que se encarga de la inserción de nucleótidos N, se expresa durante todo el reordenamiento de gen que codifica el receptor de célula T; se encuentran nucleótidos N en las uniones de todos los genes α y β reordenados. Lck y otra tirosincinasa, ZAP-70, se expresan desde una etapa temprana en el desarrollo de timocitos. Además de su función clave en la señalización desde el receptor de célula pre-T, Lck, también tiene importancia para el desarrollo de células T γ: δ. En cambio, estudios de deleción de gen (apéndice I, sección A-47) muestran que ZAP-70, aunque se expresa desde la etapa doble negativo en adelante, tiene una función posterior: promueve el desarrollo de timocitos positivos sólo para un antígeno a partir de timocitos doble positivo. Fyn, una cinasa de la familia Src similar a Lck, se expresa a concentraciones crecientes desde la etapa de doble positivo en adelante. No es esencial para el desarrollo de linfocitos α:β en tanto Lck esté presente, pero es necesaria para el desarrollo de linfocitos citolíticos.

Por último, se han identificado varios factores de transcripción que guían el desarrollo de timocitos desde una etapa hacia la siguiente. Ikaros y GATA-3 se expresan en progenitores de célula T tempranos; en ausencia de uno u otro, el desarrollo de célula T por lo general se altera. Más aún, estas moléculas también tienen participaciones en el funcionamiento normal de las células T maduras. Por

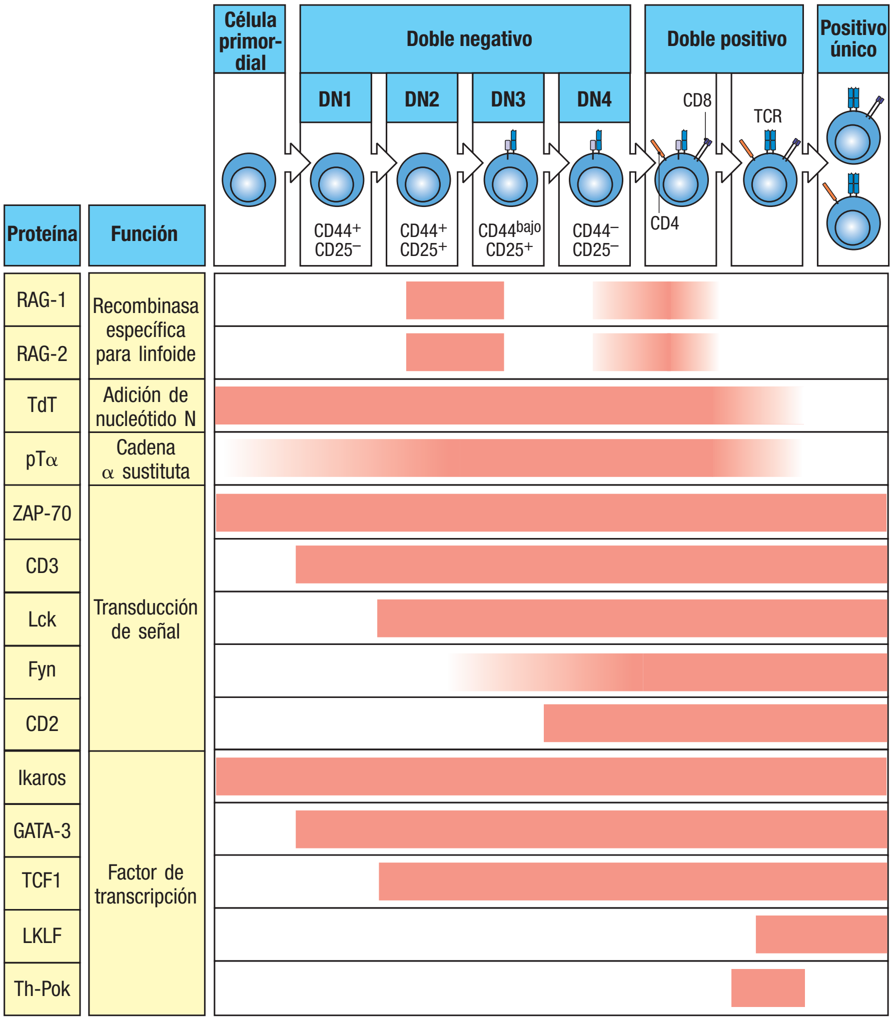


Fig. 7-25. Patrón temporal de la expresión de algunas proteínas celulares importantes en el desarrollo temprano de células T. La expresión se describe respecto a las etapas del desarrollo de los timocitos según lo determina la expresión del marcador de superficie celular. Las proteínas enlistadas son una selección de las que se sabe que se relacionan con el desarrollo temprano del linaje T, y se incluyeron por su importancia demostrada en la secuencia de desarrollo, principalmente con base en estudios realizados en ratones. Algunas de estas proteínas participan en el reordenamiento génico y en la señalización por medio de receptores, y sus contribuciones individuales se comentan en el texto. Se han identificado varios factores de transcripción que guían el desarrollo de los timocitos de una etapa a la siguiente al regular la expresión génica. Ikaros y GATA-3 se expresan en progenitores de células T tempranos; en ausencia de uno u otro, el desarrollo de células T por lo general se altera. Estas proteínas también tienen funciones en células T maduras. En ausencia de TCF1 (factor de células T-1), las células T doble negativo que hacen reordenamientos génicos de cadena β productivos no proliferan en respuesta a la señal de un receptor de célula pre-T, lo que evita la producción eficiente de timocitos doble positivo. LKLF (factor pulmonar semejante a Kruppel) se expresa primero en la etapa de positivo único; si está ausente, los timocitos muestran un defecto de la emigración para poblar tejidos linfoides periféricos, debido en parte a su fracaso para expresar receptores involucrados en el tráfico, como el receptor esfingo-1-fosfato (S1P), S1P$_1$ (cap. 8). El factor de transcripción Ets-1 (que no se muestra en esta figura) no es esencial para el desarrollo de células T, pero los ratones que carecen de este factor no producen linfocitos citolíticos.

lo contrario, Ets-1, aunque también se expresa en progenitores tempranos, no es esencial para el desarrollo de células T, aunque en los ratones que carecen de este factor no se forman linfocitos NK. TCF1 (factor de célula T-1) se expresa primero durante la etapa de doble negativo. En su ausencia, las células T doble negativo que hacen reordenamientos de gen que codifica la cadena β productivos no proliferan como generalmente se observa en respuesta a la señal del receptor de célula pre-T, lo que evita la producción eficiente de timocitos doble positivo. Así, los factores de transcripción expresados a diversas etapas de desarrollo controlan el desarrollo normal de timocito al controlar la expresión de genes apropiados.

7-14 Los genes que codifican para cadena α de células T pasan por reordenamientos sucesivos hasta que sobreviene selección positiva o muerte celular

Los genes que codifican para cadena α de receptores de células T son comparables a los que codifican para cadena ligera κ y λ de inmunoglobulina por cuanto no tienen segmentos de gen D y sólo se reordenan luego de que su cadena de receptor compañera se ha expresado. Al igual que con los genes que codifican para cadena ligera de inmunoglobulina, es posible que haya intentos repetidos de reordenamiento de gen que codifica la cadena α (fig. 7-26). La presencia de múltiples segmentos de gen V_α, y casi 60 segmentos de gen J_α diseminados en alrededor de 80 kb de DNA, permiten que ocurran muchos reordenamientos sucesivos de V_α a J_α en ambos alelos de cadena α. Esto significa que las células T con reorde-

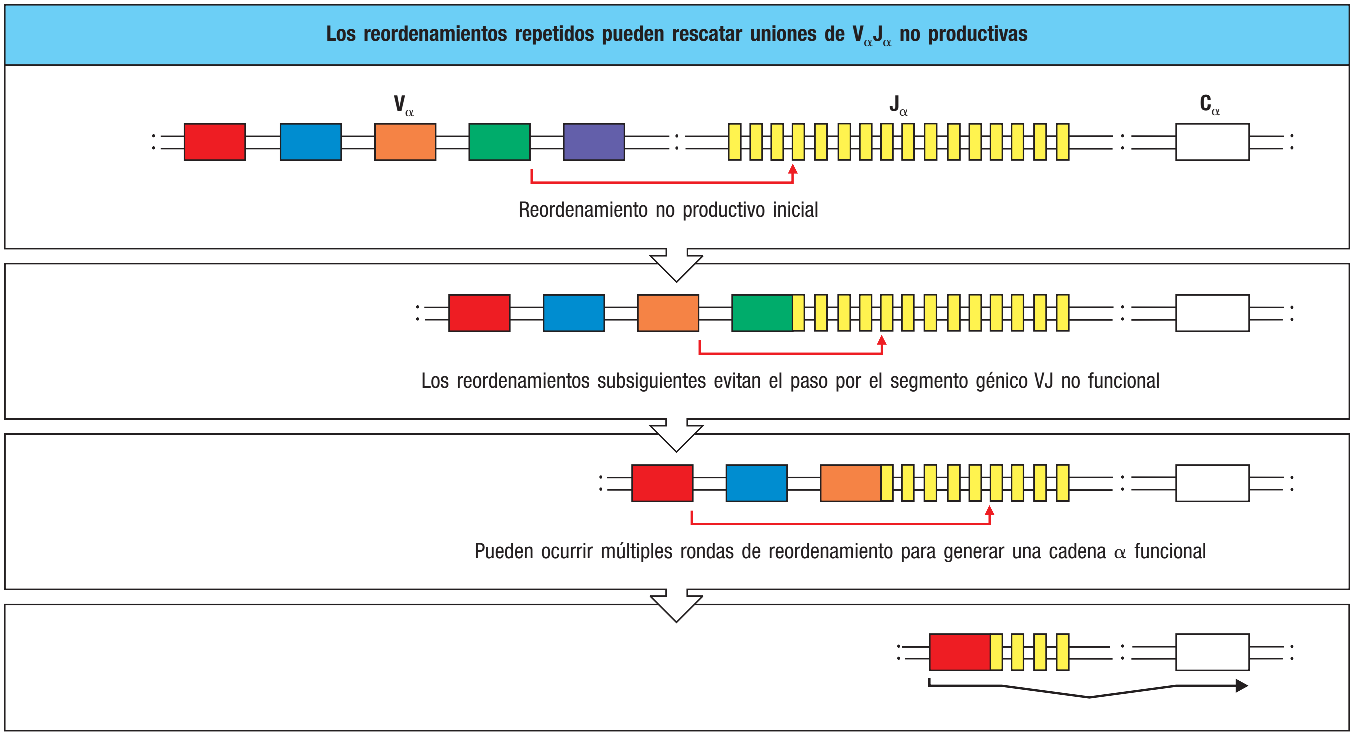

Los reordenamientos repetidos pueden rescatar uniones de $V_\alpha J_\alpha$ no productivas
V_α
J_α
C_α
Reordenamiento no productivo inicial
Los reordenamientos subsiguientes evitan el paso por el segmento génico VJ no funcional
Pueden ocurrir múltiples rondas de reordenamiento para generar una cadena α funcional

Fig. 7-26. Múltiples eventos de reordenamientos sucesivos pueden rescatar reordenamientos génicos de cadena α de receptor de célula T no productivos. La multiplicidad de los segmentos génicos V y J en el locus de cadena α permite eventos de reordenamiento sucesivos para “saltarse” segmentos VJ reordenados previamente, lo que elimina cualquier segmento génico interpuesto. La vía de rescate de cadena α se asemeja a la de los genes que codifican la cadena ligera κ de inmunoglobulina (sección 7-5), pero el número de posibles reordenamientos sucesivos es mayor. El reordenamiento génico de cadena α continúa hasta que un reordenamiento productivo permite la selección positiva, o la célula muere.

namiento del gen α no productivo inicial tienen muchas más probabilidades de ser rescatadas por medio de un reordenamiento subsiguiente que las células B con un reordenamiento de gen que codifica la cadena ligera no productivo.

Una diferencia clave entre células B y T es que el montaje final de una inmunoglobulina conduce al cese del reordenamiento de gen e inicia la diferenciación adicional de la célula B, mientras que en células T el reordenamiento de los segmentos de gen V_α continúa a menos que haya señalización por un complejo de péptido propio:MHC propio que selecciona de manera positiva al receptor. Esto significa que muchas células T tienen reordenamientos en cuadro en ambos cromosomas y, de este modo, pueden producir dos tipos de cadenas α, que es posible porque la expresión del receptor de células T no es en sí suficiente para detener el reordenamiento de gen. Los reordenamientos continuos en ambos cromosomas pueden permitir que varias cadenas α diferentes se produzcan de manera sucesiva y en forma simultánea en cada célula T en desarrollo, y que se pruebe para reconocimiento de péptido propio:MHC propio en asociación con la misma cadena β. Esta fase de reordenamiento de gen dura tres o cuatro días en el ratón, y sólo cesa cuando ocurre selección positiva como consecuencia de ocupación del receptor, o cuando la célula muere. Es posible predecir que si la frecuencia de selección positiva es suficientemente baja, a grandes rasgos una de cada tres células T maduras expresa dos cadenas α reordenadas de manera productiva en la superficie celular. Esto se confirmó a últimas fechas para células T humanas y murinas. Así, en el sentido estricto, los genes que codifican para la cadena α de receptores de células T no quedan sujetos a exclusión alélica. No obstante, sólo los receptores de estos linfocitos que se seleccionan de modo positivo para reconocimiento de péptido propio:MHC propio pueden funcionar en respuestas restringidas por MHC propio (véase la siguiente parte de este capítulo). La regulación de reordenamiento de gen que codifica la cadena α mediante selección positiva, por consiguiente, asegura que cada célula T sólo tiene una especificidad funcional única, incluso si se expresan dos cadenas α diferentes.

Es de esperar que las células T con especificidad doble dieran lugar a respuestas inmunitarias inapropiadas si la célula se activa por medio de un receptor, pero puede actuar sobre células blanco reconocidas por el segundo receptor. Sin embargo, es probable que sólo uno de los dos receptores sea capaz de reconocer péptido presentado por una molécula de MHC propia. Esto se debe a que una vez que la célula se ha seleccionado de manera positiva, cesa el reordenamiento de gen que codifica la cadena α. De este modo, la existencia de células con dos genes que codifican para cadena α reordenados de manera productiva, y dos cadenas α expresadas en la superficie celular no desafían en verdad la idea de que cada célula expresa una especificidad funcional única.

Resumen

El timo proporciona un microambiente especializado y estructuralmente organizado para el desarrollo de células T maduras. Los precursores de células T migran desde la médula ósea hacia el timo, donde interactúan con indicios ambientales, como ligandos para el receptor Notch que impulsan el compromiso para la línea T. Los linfocitos en desarrollo deciden entre tres líneas de células T alternativas: células T γ:δ, células T NK, y células T α:β. Las células T α:β pasan por una serie de etapas que se distinguen por la expresión diferencial de CD44 y CD25, proteínas del complejo de CD3:receptores de células T, y los correceptores CD4 y CD8. El desarrollo de los linfocitos T se acompaña de muerte celular extensa, que refleja la selección intensiva de éstos y la eliminación de aquéllos con especificidades de receptor inapropiadas. Casi todos los pasos en el desarrollo de células T tienen lugar en la corteza del timo, mientras que la médula contiene principalmente células T maduras. En células T en diferenciación, los genes que codifican para receptor se reordenan de acuerdo con un programa definido similar al de células B, pero con la complejidad agregada de que los progenitores de célula T deben elegir entre más de un solo linaje y se desarrollan hacia células T que portan receptores de célula T γ:δ o α:β. En etapas tempranas de la ontogenia, la producción de células T γ:δ predomina sobre las células T α:β, y éstas pueblan varios tejidos periféricos, entre ellos la piel, epitelio reproductor e intestino. Luego, más de 90% de los timocitos expresa receptores de célula T α:β. En timocitos en desarrollo, los genes γ, δ y β se reordenan casi de modo simultáneo; la señalización por un receptor γ:δ funcional compromete al precursor hacia el linaje γ:δ, y estas células suspenden el reordenamiento de gen adicional, y no expresan correceptores CD4 y CD8. La producción de un gen que codifica la cadena β funcionalmente reordenado, y la señalización por el receptor de célula pre-T comprometen al precursor al linaje α:β.

Hasta este punto, el desarrollo de timocito es independiente de antígenos. A partir de este momento, las decisiones en cuanto al desarrollo dependen de la interacción de receptores de células T α:β con sus ligandos de péptido:MHC. Está claro que la ocupación de cualquier receptor de células T particular con un ligando de péptido propio:MHC propio depende de la especificidad del receptor. Así, la siguiente fase de reordenamiento de gen que codifica la cadena α marca un importante cambio en las fuerzas que conforman el destino de la célula.

Selección positiva y negativa de células T

Para precursores de células T comprometidos para el linaje α:β en la etapa DN3, una fase de proliferación vigorosa sigue en la etapa DN4 del desarrollo en la región subcapsular. Después, estas células se diferencian primero hacia células positivas sólo para CD8 inmaduras (ISP), y luego hacia células doble positivo (DP) que expresan pocos receptores de célula T, y los correceptores CD4 y CD8, y se mueven hacia las regiones más profundas de la corteza del timo. Tales células doble positivo tienen sólo un lapso de vida de casi tres a cuatro días a menos que se les rescate mediante ocupación de sus receptores de células T. El rescate de células doble positivo de muerte celular programada y su maduración hacia células positivas sólo para CD4 o CD8 es el proceso conocido como selección positiva. Sólo alrededor de 10 a 30% de los receptores de células T generados por reordenamiento de gen reconocen complejos de péptido propio:MHC propio y, de esta manera, funcionan en respuestas restringidas por MHC propio a antígenos extraños (cap. 4); los que tienen esta capacidad se seleccionan para supervivencia en el

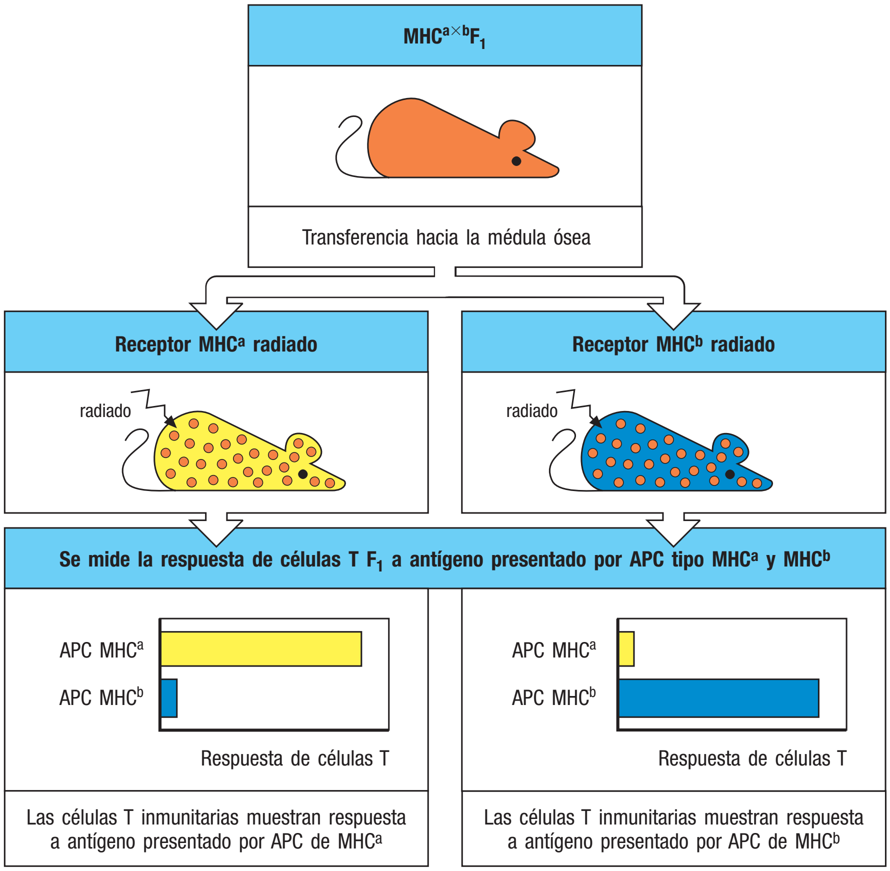

$MHC^{a \times b}F_1$
Transferencia hacia la médula ósea
Receptor MHC^a radiado
Receptor MHC^b radiado
radiado
radiado
Se mide la respuesta de células T F_1 a antígeno presentado por APC tipo MHC^a y MHC^b
APC MHC^a
APC MHC^b
Respuesta de células T
APC MHC^a
APC MHC^b
Respuesta de células T
Las células T inmunitarias muestran respuesta a antígeno presentado por APC de MHC^a
Las células T inmunitarias muestran respuesta a antígeno presentado por APC de MHC^b

Fig. 7-27. La selección positiva es revelada por ratones con quimerismo de médula ósea. Como se muestra en los dos grupos de paneles superiores, la médula ósea de un ratón híbrido $MHC^{a \times b}$ F_1 se transfiere a un ratón receptor de una dosis letal de radiación de uno u otro tipo de MHC progenitor (MHC^a o MHC^b). Cuando estos ratones quiméricos se inmunizan con antígeno, este último puede ser presentado por las células presentadoras de antígeno (APC) $MHC^{a \times b}$ derivadas de la médula ósea en asociación con moléculas de MHC^a y de MHC^b. Las células T de un ratón $MHC^{a \times b}$ F_1 incluyen células que muestran respuesta al antígeno presentado por APC provenientes de ratones MHC^a y células que muestran respuesta a APC provenientes de ratones MHC^b (que no se muestran). Pero cuando células T inmunizadas de los animales quiméricos se prueban *in vitro* con APC que sólo portan MHC^a o MHC^b, responden mucho mejor a antígenos presentados por las moléculas del MHC del tipo de MHC del receptor (paneles inferiores). Esto muestra que las células T han sido seleccionadas de forma positiva para restricción por MHC en el timo receptor.

timo. Las células doble positivo también pasan por selección negativa: las células T cuyos receptores reconocen con demasiada fuerza complejos de péptido propio:MHC propio sufren apoptosis, lo que elimina células que en potencia reaccionan con antígenos propios. En esta sección se examinan las interacciones entre timocitos doble positivo en desarrollo y diferentes componentes del timo, y se examinan los mecanismos por medio de los cuales tales interacciones conforman el repertorio de células T maduras.

7-15 El tipo MHC del estroma del timo selecciona un repertorio de células T maduras que pueden reconocer antígenos extraños presentados por el mismo tipo de MHC

La selección positiva se demostró por vez primera en experimentos clásicos con el uso de ratones cuya médula ósea se reemplazó por completo por médula ósea de un ratón de diferente genotipo de MHC pero por lo demás idéntico desde el punto de vista genético. Tales ratones se conocen como **quimeras de médula ósea** (Apéndice I, sección A-43). El ratón receptor primero se somete a radiación para destruir todos sus linfocitos y células progenitoras de la médula ósea propios; después de trasplante de médula ósea, todas las células derivadas de ésta son del genotipo donador. Éstas incluyen todos los linfocitos, así como las células presentadoras de antígeno con las cuales interactúan. El resto de los tejidos de origen animal, incluso las células del estroma no linfoides del timo, son del genotipo de MHC del receptor.

En los experimentos que demostraron selección positiva (fig. 7-27), los ratones donadores fueron híbridos F_1 derivados de padres MHC^a y MHC^b y, así, fueron del genotipo $MHC^{a \times b}$. Los receptores radiados fueron una de las cepas parentales, sea MHC^a o MHC^b. A causa de restricción por MHC, células T individuales reconocen MHC^a o MHC^b, mas no ambos. En circunstancias normales, a

Fig. 7-28. Resumen de respuestas de células T a inmunización en ratones con quimerismo de médula ósea. Se hizo un grupo de ratones con quimerismo de médula ósea con diferentes combinaciones de tipos de MHC de donador y de receptor. Estos ratones después se inmunizaron y se aislaron sus células T. A continuación éstas se probaron *in vitro* para una reacción inmunitaria secundaria al utilizar células presentadoras de antígeno (APC) MHC^a o MHC^b. Los resultados se indican en las últimas dos columnas. Las células T pueden tener respuestas inmunitarias específicas para antígeno mucho mejores si las APC presentes en el huésped en el momento de la preparación comparten al menos una molécula del MHC con el timo en el cual las células T se desarrollaron.

Donador de médula ósea	Receptor	Los ratones tienen APC de tipo:	Respuestas de célula T secundarias a antígeno presentado *in vitro* por APC de tipos:	
			MHC^a APC	MHC^b APC
MHC$^{a \times b}$	MHC^a	MHC$^{a \times b}$	Sí	No
MHC$^{a \times b}$	MHC^b	MHC$^{a \times b}$	No	Sí
MHC^a	MHC^b	MHC^a	No	No
MHC^a	MHC^b + MHC^b APC	MHC^a + MHC^b	No	Sí

grandes rasgos números iguales de las células T MHC$^{a \times b}$ de ratones híbridos MHC$^{a \times b}$ F$_1$ reconocen antígenos presentados por MHC^a o MHC^b. Empero, en quimeras de médula ósea en las cuales células T del genotipo MHC$^{a \times b}$ se desarrollan en un timo MHC^a, resulta que las células T inmunizadas contra un antígeno particular reconocen ese antígeno principalmente, si no es que de modo exclusivo, cuando es presentado por moléculas del MHC^a, aun cuando las células presentadoras de antígeno despliegan antígeno unido tanto a MHC^a como a MHC^b. Tales experimentos demostraron que las moléculas del MHC presentes en el ambiente en el cual se desarrollan las células T determinan la restricción por MHC del repertorio de receptores de células T maduras.

Una clase similar de experimento, en el que se usaron injertos de tejido tímico, mostró que la selección positiva depende de las células radiorresistentes del estroma del timo. En estos experimentos, los animales receptores fueron ratones *nude* atímicos, o con timectomía, del genotipo MHC$^{a \times b}$ que recibieron injertos del estroma tímico del genotipo MHC^a. Así, todas sus células excepto el estroma del timo portaron MHC^a y MHC^b. Las células de la médula ósea MHC$^{a \times b}$ de estos ratones maduraron hacia células T que reconocieron antígenos presentados por MHC^a pero no por MHC^b. Este resultado mostró que son las moléculas del MHC expresadas por las células del estroma del timo lo que determina qué consideran las células T maduras como MHC propio. Estos resultados también argumentaron que el fenómeno de restricción por MHC en las quimeras de médula ósea inmunizadas podría estar mediado en el timo, probablemente al seleccionar células T conforme se desarrollan.

Los ratones quiméricos usados para demostrar selección positiva producen respuestas de célula T normales a antígenos extraños. En cambio, las quimeras hechas al inyectar células de la médula ósea MHC^a a animales MHC^b no pueden hacer respuestas de célula T normales. Esto se debe a que la mayor parte de las células T en estos animales se ha seleccionado para reconocer péptidos cuando son presentados por MHC^b, pero la mayor parte de las células presentadoras de antígeno que se encuentran como células T maduras en la periferia son células MHC^a derivadas de la médula ósea. Por ende, las células T no reconocen antígenos presentados por células presentadoras de antígeno de su propio tipo de MHC, y en estos animales las células T sólo se activan si junto con el antígeno se inyectan células presentadoras de antígeno del tipo MHC^b. Así, para que un injerto de médula ósea reconstituya la inmunidad de células T, debe haber al menos una molécula del MHC en común entre el donador y el receptor (fig. 7-28).

7-16 Sólo los timocitos cuyos receptores interactúan con complejos de péptido propio:MHC propio pueden sobrevivir y madurar

Las quimeras de médula ósea y el injerto de timo proporcionaron evidencia de que las moléculas del MHC en el timo influyen sobre el repertorio de células T restringido por MHC. Con todo, ratones transgénicos para genes que codifican para receptores de células T reordenados proporcionaron la primera evidencia concluyente de que es necesaria la interacción de las células T con complejos de péptido propio:MHC propio para la supervivencia de células T inmaduras y su maduración hacia células T CD4 o CD8 indiferenciadas. Para estos experimentos, los genes que codifican para cadena α y β reordenados se clonaron a partir de una clona de células T (apéndice I, sección A-24) con origen, especificidad de antígeno y restricción por MHC conocidos. Cuando esos genes se introducen en el genoma de ratón, estos transgenes se expresan en etapas tempranas durante el desarrollo del timocito, y se inhibe el reordenamiento de los genes que codifican para receptores de células T endógenos; el reordenamiento de gen endógeno que codifica la cadena β se inhibe por completo, pero el de genes que codifican para cadena α sólo se inhibe de modo parcial. El resultado es que la mayor parte de los timocitos en desarrollo expresan los receptores de células T codificados por los transgenes.

Al introducir un transgén que codifica los receptores de células T específicos para un genotipo de MHC conocido, el efecto de las moléculas del MHC sobre la maduración de timocitos con receptores de especificidad conocida se puede estudiar de manera directa, sin la necesidad de inmunización y análisis de función efectora. Tales estudios mostraron que los timocitos que portan un receptor de célula T particular podían desarrollarse hacia la etapa de doble positivo en timos que expresaron moléculas del MHC diferentes de aquellos en los cuales se desarrolló originalmente la célula que porta receptores de células T. Aun así, dichos timocitos transgénicos se desarrollaron más allá de la etapa de doble positivo y se convirtieron en células T maduras sólo si el timo expresó la misma molécula del MHC propio que aquel en el cual se seleccionó la clona original de células T (fig. 7-29). Esos experimentos también han establecido el destino de células T en las cuales fracasa la selección positiva. Los genes que codifican para receptor reordenados de una célula T madura específica para un péptido presentado por una molécula del MHC particular se introdujeron en un ratón receptor que carecía de esa molécula del MHC, y el destino de los timocitos se investigó mediante tinción con anticuerpos específicos para el receptor transgénico. Al mismo tiempo se utilizaron anticuerpos contra otras moléculas como CD4 y CD8 para marcar las etapas de desarrollo de células T. Se encontró que las células que no reconocen las moléculas del MHC presentes sobre el epitelio del timo nunca progresan más allá de la etapa de doble positivo, y mueren en el timo en el transcurso de tres o cuatro días luego de su última división.

7-17 La selección positiva actúa sobre un repertorio de receptores de células T con especificidad inherente para moléculas del MHC

La selección positiva actúa sobre un repertorio de receptores cuya especificidad está determinada por una combinación de segmentos génicos de línea germinal y regiones de unión cuya diversidad se crea al azar a medida que los genes se reordenan (sección 4-8). De cualquier modo, parece ser que los receptores de células T muestran un sesgo hacia reconocimiento de moléculas del MHC incluso antes de selección positiva. Si la especificidad de unión del repertorio no seleccionado fuera por completo al azar, se esperaría que sólo una proporción muy pequeña de los timocitos reconociera alguna molécula del MHC. Como quiera que sea, parece ser que las asas CDR1 y CDR2 variables de ambas cadenas del receptores de células T, codificadas dentro de los segmentos génicos V de la línea germinal (sección 4-10), dan al receptor de células T una especificidad intrínseca para moléculas del MHC. Esto es evidente a partir del modo en el cual estas dos regiones entran en contacto con moléculas del MHC en estructuras de cristal (sección 3-16). También se ha mostrado una especificidad inherente para moléculas del MHC al examinar células T maduras que representan un repertorio de receptores no seleccionado. Esas células T pueden generarse en cultivos de órgano tímico fetal, usando timos que no expresan moléculas del MHC de clase I o II, al sustituir la ocupación de receptor del cual depende la selección positiva normal por la unión de anticuerpos anticadena β y anti-CD4. Cuando se prueba la reactividad de estas células T CD4 seleccionadas para anticuerpo, a grandes rasgos 5% puede mostrar respuesta a cualquier genotipo del MHC de clase II y, dado que se desarrollaron sin selección por moléculas del MHC, esto debe reflejar especificidad inherente en los segmentos génicos V de la línea germinal. Tal especificidad codificada por dicha línea para

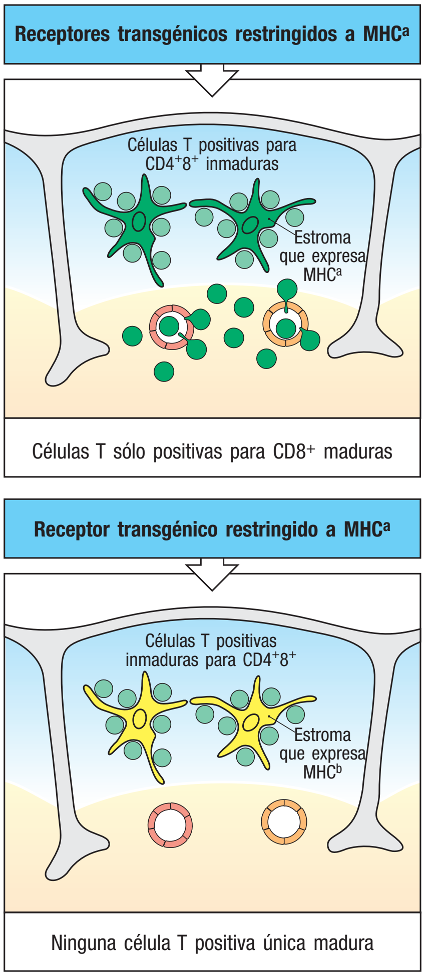

Receptores transgénicos restringidos a MHC^a
Células T positivas para $CD4^+8^+$ inmaduras
Estroma que expresa MHC^a
Células T sólo positivas para CD8$^+$ maduras
Receptor transgénico restringido a MHC^a
Células T positivas inmaduras para $CD4^+8^+$
Estroma que expresa MHC^b
Ninguna célula T positiva única madura

Fig. 7-29. La selección positiva se demuestra por el desarrollo de células T que expresan transgenes de receptor de célula T reordenados. En ratones transgénicos para genes de receptor de célula T α:β reordenados, la maduración de las células T depende del haplotipo de MHC expresado en el timo. Si los ratones transgénicos expresan el mismo haplotipo de MHC en sus células del estroma del timo que el ratón a partir del cual se clonaron los genes reordenados de la cadena de TCRα y de la cadena TCRβ (ambos MHC^a, paneles superiores), las células T que expresan los receptores de células T transgénicos se desarrollarán desde la etapa doble positivo (verde claro) y formarán células T maduras (verde oscuro), en este caso células maduras positivas sólo para CD8$^+$. Si los transgenes de TCR restringidos por MHC^a se cruzan en un trasfondo de MHC diferente (MHC^b, amarillo) (panel inferior), las células T en desarrollo que expresan el receptor transgénico progresan hacia la etapa doble positivo pero no madurarán más. Esta falta de maduración se debe a la ausencia de interacción entre el receptor de célula T transgénico con moléculas del MHC sobre la corteza del timo y, así, no suministran una señal para la selección positiva.

moléculas del MHC debe aumentar de manera importante la proporción de receptores que pueden seleccionarse de modo positivo en cualquier individuo.

7-18 La selección positiva coordina la expresión de CD4 o CD8 con la especificidad de los receptores de células T y las funciones efectoras potenciales de las células T

En el momento de selección positiva, el timocito expresa moléculas correceptoras CD4 y CD8. Hacia el final de la selección tímica, los linfocitos maduros listos para exportación hacia la periferia dejan de expresar uno de estos correceptores, y pertenecen a una de las tres categorías que siguen: células T CD4 o CD8 convencionales, o un subgrupo de células T reguladoras que expresan CD4 y cifras altas de CD25. Más aún, casi todas las células T maduras que expresan CD4 tienen receptores que reconocen péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II propias, y se programan para convertirse en células secretoras de citocina. En cambio, casi todas las células que expresan CD8 tienen receptores que reconocen péptidos unidos a moléculas del MHC de clase I propias, y se programan para convertirse en células efectoras citotóxicas. De esta manera, la selección positiva también determina el fenotipo de superficie celular y el potencial funcional de la célula T madura, lo que selecciona el correceptor apropiado para reconocimiento eficiente de antígeno, y el programa apropiado para la diferenciación funcional final de la célula T en una respuesta inmunitaria.

Experimentos con ratones transgénicos para genes que codifican los receptores de células T reordenados muestran con claridad que la especificidad de los receptores de células T para complejos de molécula de péptido propio:MHC propio determina el correceptor que expresa una célula T madura. Si los transgenes codifican para un receptor de células T específico para antígeno presentado por moléculas del MHC de clase I propias, las células T maduras que expresan el receptor transgénico son células T CD8. De modo similar, en ratones hechos transgénicos para un receptor que reconoce antígeno con moléculas del MHC de clase II propias, las células T maduras que expresan el receptor transgénico son células T CD4 (fig. 7-30).

La importancia de las moléculas del MHC en esta selección se ilustra por la clase de enfermedades de inmunodeficiencia en seres humanos conocida como **síndromes de linfocito desnudo**, que se originan por mutaciones que llevan a ausencia de moléculas de MHC sobre linfocitos y células epiteliales del timo. Las personas que carecen de moléculas del MHC de clase II tienen células T CD8 pero sólo algunas células T CD4, muy anormales; se ha obtenido un resultado similar en ratones en los cuales la expresión del MHC de clase II se eliminó por medio de alteración génica dirigida (apéndice I, sección A-47). De igual manera, los ratones y seres humanos que no tienen moléculas del MHC de clase I carecen de células T CD8. Así, las moléculas del MHC de clase II son necesarias en absoluto para el desarrollo de células T CD4, mientras que las moléculas del MHC de clase I se necesitan de modo similar para el desarrollo de células T CD8.

En células T maduras, las funciones correceptoras de CD8 y CD4 dependen de sus habilidades respectivas para unirse a sitios invariables sobre moléculas del MHC de clases I y II (sección 3-17). También es necesaria la unión de correceptor a una molécula del MHC para que haya selección positiva normal, como se muestra para CD4 en el experimento que se comenta en la sección siguiente. De esta manera, la selección positiva depende de la ocupación del receptor y del correceptor de antígeno con una molécula del MHC, y determina la supervivencia de células positivas sólo para un antígeno que expresan únicamente el correceptor apropiado. No obstante, queda por establecer el mecanismo exacto por el cual el compromiso de línea se coordina con la especificidad de receptor. Parece ser que el timocito en desarrollo integra señales que provienen del receptor y del correceptor de antígeno para determinar su destino. Las señales de Lck relacionadas con correceptor se suministran con mayor eficacia cuando CD4, más que CD8, está ocupado como un correceptor, y estas señales de Lck tienen una participación importante en la decisión de hacerse una célula CD4 madura. Parece ser que cuando una célula T recibe

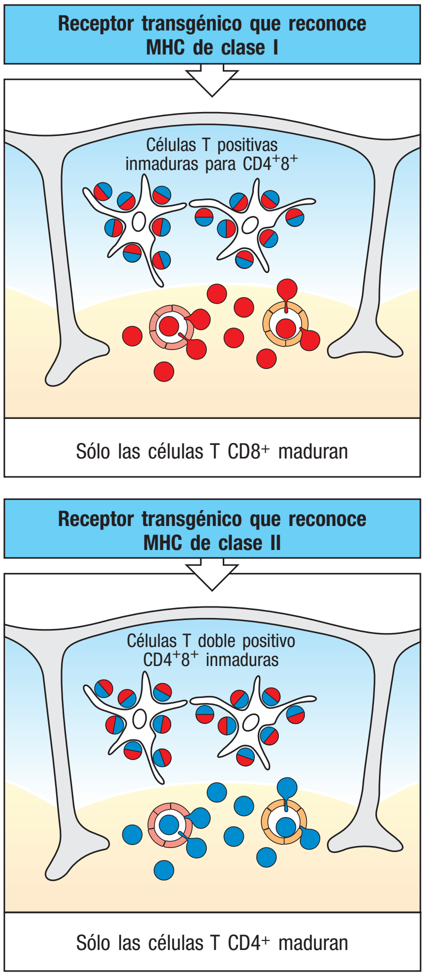

Receptor transgénico que reconoce MHC de clase I
Células T positivas inmaduras para $CD4^+8^+$
Sólo las células T $CD8^+$ maduran
Receptor transgénico que reconoce MHC de clase II
Células T doble positivo $CD4^+8^+$ inmaduras
Sólo las células T $CD4^+$ maduran

Fig. 7-30. Las moléculas del MHC que inducen selección positiva determinan la especificidad de correceptor. En ratones transgénicos para receptores de célula T restringidos por una molécula del MHC de clase I (panel superior), las células T maduras que se desarrollan tienen el fenotipo CD8 (rojo). En ratones transgénicos para receptores restringidos por una molécula del MHC de clase II (panel inferior), todas las células T maduras tienen el fenotipo CD4 (azul). En ambos casos, se encuentran números normales de timocitos inmaduros doble positivo (mitad azul, mitad rojo). La especificidad del receptor de célula T determina el resultado de la vía de desarrollo, lo que asegura que las únicas células T que maduren sean las que tienen un correceptor con capacidad para unirse a la misma molécula del MHC propio que el receptor de célula T.

Deficiencia del MHC de clase I y deficiencia del MHC de clase II

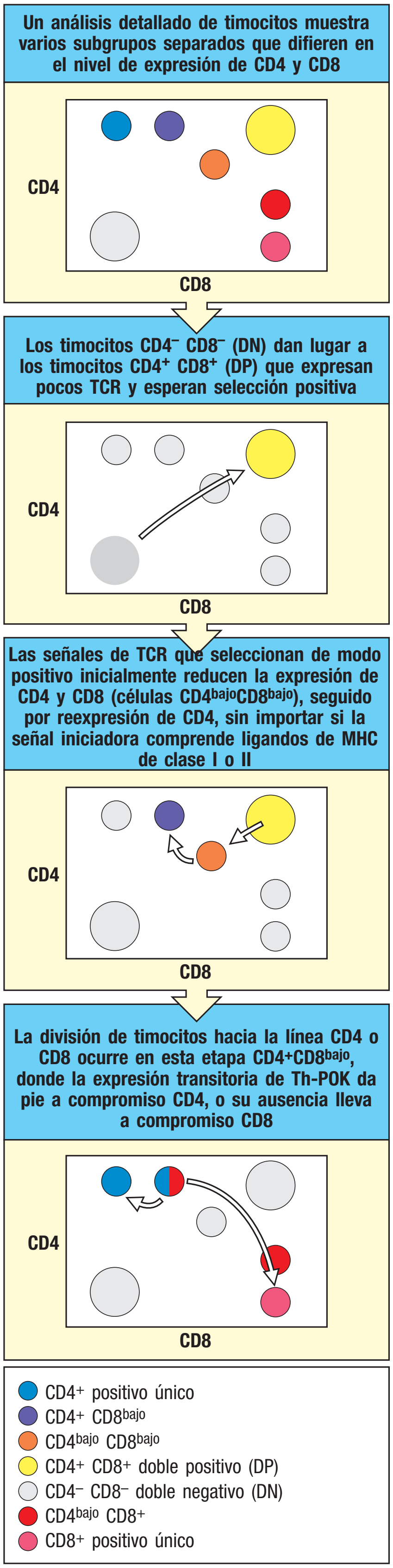

Un análisis detallado de timocitos muestra varios subgrupos separados que difieren en el nivel de expresión de CD4 y CD8
CD4
CD8
Los timocitos CD4$^-$ CD8$^-$ (DN) dan lugar a los timocitos CD4$^+$ CD8$^+$ (DP) que expresan pocos TCR y esperan selección positiva
CD4
CD8
Las señales de TCR que seleccionan de modo positivo inicialmente reducen la expresión de CD4 y CD8 (células CD4^{bajo}CD8^{bajo}), seguido por reexpresión de CD4, sin importar si la señal iniciadora comprende ligandos de MHC de clase I o II
CD4
CD8
La división de timocitos hacia la línea CD4 o CD8 ocurre en esta etapa CD4$^+$CD8^{bajo}, donde la expresión transitoria de Th-POK da pie a compromiso CD4, o su ausencia lleva a compromiso CD8
CD4
CD8
● CD4$^+$ positivo único
● CD4$^+$ CD8^{bajo}
● CD4^{bajo} CD8^{bajo}
● CD4$^+$ CD8$^+$ doble positivo (DP)
○ CD4$^-$ CD8$^-$ doble negativo (DN)
● CD4^{bajo} CD8$^+$
● CD8$^+$ positivo único

Fig. 7-31. Etapas en la selección positiva de células T α:β identificadas por análisis con FACS. El diagrama representa un resumen de los resultados del análisis con FACS (Apéndice I, fig. A-25) de poblaciones tímicas de timocitos en diversas etapas con referencia a las moléculas correceptoras CD4 y CD8. Cada círculo coloreado representa un subgrupo de timocitos en diferentes etapas de desarrollo. Las células doble negativo (DN) que han reordenado en forma exitosa una cadena β y que expresan un receptor de célula pre-T (pre-TCR) proliferan y después expresan los correceptores CD8 y CD4. En estas células ocurre el reordenamiento del locus de la cadena α con expresión de receptores de células T sobre la superficie celular primero a cifras bajas y luego a cifras intermedias. En dichas células, la señalización es dependiente del correceptor. Si los receptores de células T expresados interactúan de manera exitosa con moléculas del MHC en el estroma del timo para inducir selección positiva, las células inicialmente reducen la expresión tanto de CD8 como de CD4, a lo que le sigue la expresión aumentada de CD4, para generar la población CD4$^+$CD8^{bajo}. Si la selección la realizó una molécula del MHC de clase II, la señalización en las células T CD4$^+$CD8^{bajo} es de mayor duración y ocurre compromiso a CD4, con mantenimiento de la expresión de CD4 y pérdida de la de CD8. Si la selección fue por una molécula del MHC de clase I, la señalización en las células T CD4$^+$CD8^{bajo} es de menor duración, lo cual conduce al compromiso para linaje CD8, con reexpresión de CD8 y pérdida de CD4. Th-POK, factor de transcripción semejante a POZ/Kruppel inductor de linfocitos T auxiliares.

una señal que induce selección positiva mediante receptores de células T, primero regula en dirección descendente tanto CD4 como CD8, después de lo cual vuelve a expresar CD4, sin importar si los receptores de células T se han ocupado por moléculas del MHC de clase I o II (fig. 7-31). Un modelo propone que la fuerza o la duración de señalización en el momento de la reexpresión de CD4 determina la elección de linaje. Si la célula está siendo seleccionada por MHC de clase II, la reexpresión de CD4 suministra una señal más fuerte o más sostenida, mediada en parte por Lck, y ésta es la causa de la diferenciación adicional a lo largo de la vía CD4, con la pérdida completa de CD8. Si la célula se selecciona por MHC de clase I, la reexpresión de CD4 no lleva a señalización adicional por medio de Lck; esta señal más débil a su vez determina el compromiso con CD8, con pérdida subsiguiente de la expresión de CD4 y más tarde la reexpresión de CD8.

Un principio general del compromiso de linaje es que deben crearse diferentes señales para activar factores específicos de linaje y generar una divergencia de programación vinculada con el desarrollo. Por ejemplo, el factor de transcripción Th-POK (parecido a POZ/Kruppel inductor de T auxiliar) (fig. 7-31) es esencial para el desarrollo de linaje CD4 desde timocitos doble positivo, como se muestra por el hecho de que una mutación de pérdida de función que ocurre de modo natural en Th-POK causa la redirección de timocitos restringidos por MHC de clase II hacia el linaje CD8. Aun cuando queda mucho por descubrir acerca de este proceso en timocitos α:β en desarrollo, está claro que las diferentes señales que se crean dan por resultado una divergencia de programación funcional, de manera que la capacidad para expresar genes comprendidos en la muerte de células blanco, por ejemplo, aparece en las células T CD8, mas no en casi todas las células T CD4, mientras que el potencial para expresar diversos genes que codifican para citocina aparece en células T CD4 y, en menor grado, en células T CD8.

Casi todos los timocitos doble positivo que pasan por selección positiva se desarrollan hacia células T positivas sólo para CD4 o CD8. Sin embargo, el timo también genera una población minoritaria de células T que expresa CD4 pero no CD8, y que parece representar una línea de células T distinta que regula las acciones de otras células T. Estas células también expresan cifras altas de las proteínas de superficie CD25 y CTLA-4 (sección 6-20) y el factor de transcripción Forkhead FoxP3, y se conocen como **células T reguladoras naturales (células $\mathbf{T_{reg}}$)**. Se desconoce la base para la selección y el desarrollo de este subgrupo de células T.

7-19 Las células epiteliales de la corteza del timo median la selección positiva de los timocitos en desarrollo

Los estudios de trasplante de timo descritos en la sección 7-15 sugirieron que las células del estroma fueron importantes para selección positiva. Estas células for-

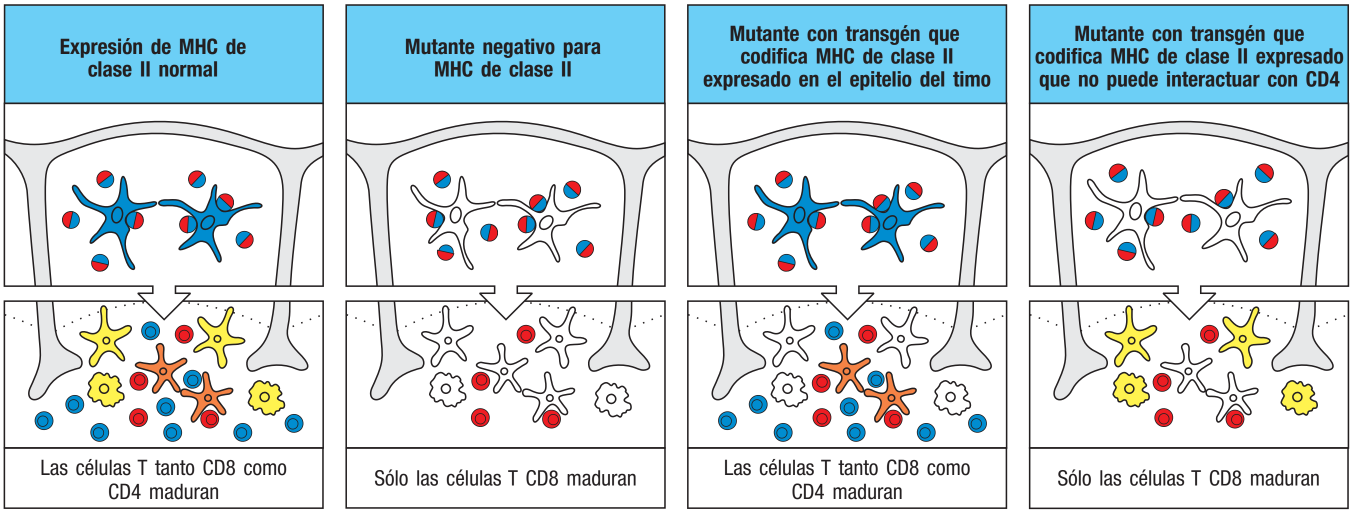

Expresión de MHC de clase II normal
Mutante negativo para MHC de clase II
Mutante con transgén que codifica MHC de clase II expresado en el epitelio del timo
Mutante con transgén que codifica MHC de clase II expresado que no puede interactuar con CD4
Las células T tanto CD8 como CD4 maduran
Sólo las células T CD8 maduran
Las células T tanto CD8 como CD4 maduran
Sólo las células T CD8 maduran

Fig. 7-32. Las células epiteliales de la corteza del timo median la selección positiva. En el timo de ratones normales (primeros paneles), que expresa moléculas del MHC de clase II sobre células epiteliales en la corteza del timo (azul), así como en células epiteliales medulares (anaranjado) y en células derivadas de la médula ósea (amarillo), maduran las células T CD4 (azul) y las CD8 (rojo). Los timocitos doble positivo aparecen la mitad de color rojo y la otra mitad de color azul. Los segundos paneles representan ratones mutantes de los cuales se ha eliminado la expresión del MHC de clase II mediante alteración génica dirigida; en estos ratones, se desarrollan pocas células T CD4, aunque las células T CD8 se desarrollan normalmente. En ratones negativos para MHC de clase II que poseen un transgén de MHC de clase II sometido a procedimientos de ingeniería para que sólo se exprese sobre las células epiteliales de la corteza del timo (terceros paneles), maduran números normales de células T CD4. En cambio, si se expresa una molécula del MHC de clase II mutante con un sitio de unión a CD4 defectuoso (cuarto panel), no ocurre la selección positiva de células T CD4. Esto indica que las células epiteliales corticales son el tipo celular crucial que media la selección positiva y que la molécula del MHC de clase II necesita tener la capacidad para interactuar con la proteína CD4.

man una red de prolongaciones celulares que hacen contactos estrechos con las células T doble positivo que están pasando por selección positiva (fig. 7-16), y pueden observarse receptores de célula T agrupados con moléculas del MHC en los sitios de contacto. Evidencia directa de que las células epiteliales corticales del timo median selección positiva provienen de manipulación ingeniosa de ratones cuyos genes que codifican para MHC de clase II se han eliminado mediante alteración génica dirigida (fig. 7-32). Ratones mutantes que carecen de moléculas del MHC de clase II normalmente no producen células T CD4. Para probar la participación del epitelio del timo en selección positiva, se colocó un gen que codifica MHC de clase II bajo el control de un promotor que restringió su expresión a las células epiteliales corticales del timo. Esto después se introdujo como un transgén en estos ratones mutantes, y se restituyó el desarrollo de células T CD4. Otra variante de este experimento muestra que, para promover el desarrollo de células T CD4, la molécula del MHC de clase II en el epitelio cortical del timo debe tener la capacidad para interactuar con eficacia con CD4. Así, cuando el transgén que codifica MHC de clase II expresado en el timo contiene una mutación que evita su unión a CD4, se desarrollan muy pocas células T CD4. Estudios equivalentes de interacción de CD8 con moléculas del MHC de clase I muestran que la unión a correceptor también es necesaria para la selección positiva normal de células CD8.

La función crucial del epitelio cortical del timo en la selección positiva suscita la pregunta de si hay algo distintivo acerca de las propiedades presentadoras de antígeno de estas células. Esto no está claro; empero, el epitelio del timo puede diferir de otros tejidos en las proteasas usadas para degradar la cadena invariable (Ii) durante el paso de moléculas del MHC de clase II hacia la superficie de la célula (sección 5-8). La proteasa catepsina L predomina en el epitelio cortical del timo, mientras que la catepsina S parece ser más importante en tejidos periféricos. En consecuencia, el desarrollo de células T CD4 está gravemente alterado en ratones con deleción de catepsina L. Las células epiteliales del timo parecen tener una densidad relativamente alta de moléculas del MHC de clase II sobre su superficie que retiene el péptido asociado con cadena invariable (CLIP) (fig. 5-9). Otra razón por la cual las células del estroma del timo son cruciales puede ser simplemente que son las que se encuentran en proximidad anatómica a los timocitos en desarrollo durante el periodo concedido para selección positiva, y hay muy pocos macrófagos y células dendríticas en la corteza.

7-20 Las células T que reaccionan fuertemente con antígenos propios ubicuos se eliminan en el timo

Cuando el receptor de células T de una célula T indiferenciada madura es ligado por un complejo de péptido:MHC desplegado sobre una célula presentadora de

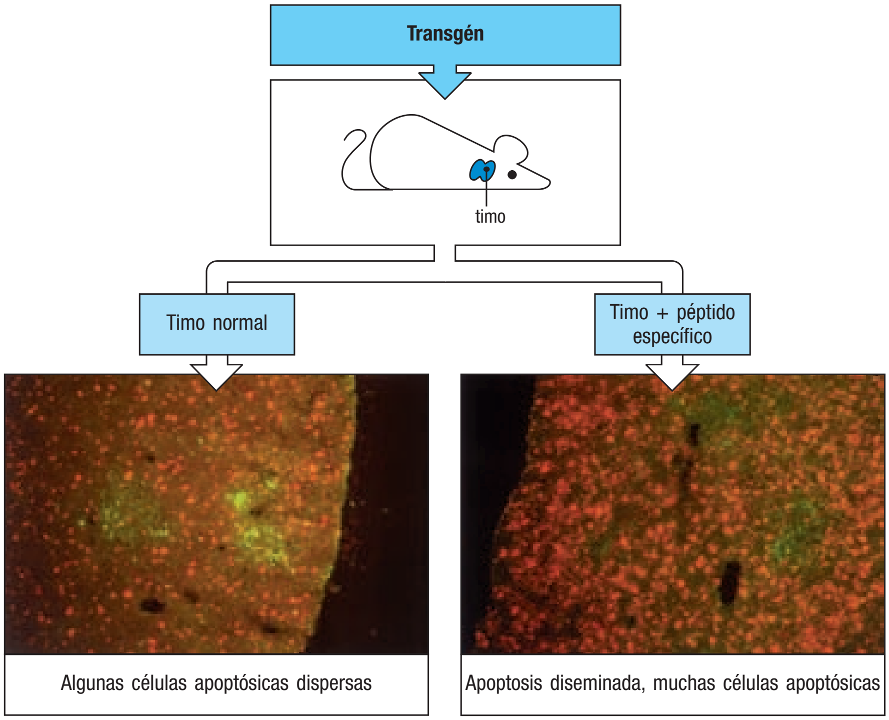
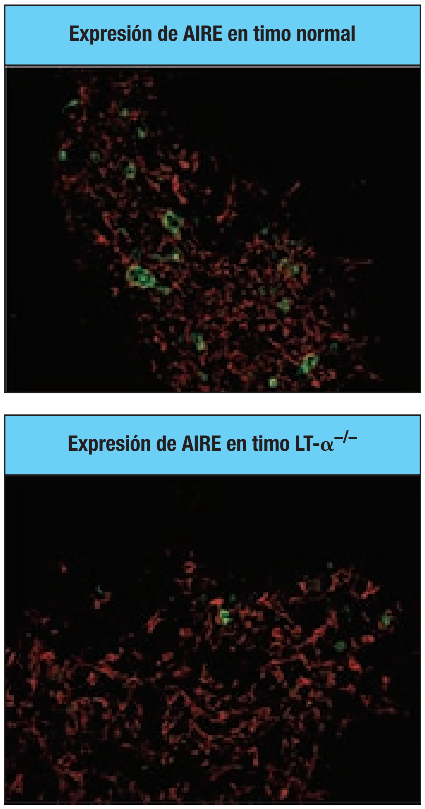

Transgén
timo
Timo normal
Timo + péptido específico
Algunas células apoptósicas dispersas
Apoptosis diseminada, muchas células apoptósicas

Fig. 7-33. Las células T específicas para antígenos propios se eliminan en el timo. En ratones transgénicos para receptores de células T que reconocen un antígeno peptídico conocido que ha formado complejos con MHC propio, todas las células T tienen la misma especificidad. En ausencia del péptido, casi todos los timocitos maduran y emigran hacia la periferia, lo cual se observa en el panel inferior izquierdo, donde un timo normal está teñido con anticuerpos para identificar la médula (en verde), y por medio de la técnica de TUNEL (Apéndice I, sección A-32) para identificar células apoptósicas (en rojo). Si a los ratones se les inyecta el péptido que es reconocido por el receptor de células T transgénico, ocurre muerte celular masiva en el timo, como se muestra por el incremento del número de células apoptósicas en el panel inferior derecho. Fotografías cortesía de A. Wack y D. Kioussis.

antígeno especializada en un órgano linfoide periférico, la célula T se activa para proliferar y produce células T efectoras. En contraste, cuando el receptor de células T de un timocito en desarrollo es ligado de modo similar por antígeno sobre células derivadas del estroma o de la médula ósea en el timo, muere por apoptosis. Esta respuesta de las células T inmaduras a la estimulación por antígeno es la base de la selección negativa. La eliminación de estas células T en el timo evita su activación en potencia perjudicial más tarde si se encontraran con los mismos péptidos cuando son células T maduras.

La selección negativa se ha demostrado por medio del uso de péptidos propios artificiales y naturales. La selección negativa de timocitos reactivos para un péptido propio artificial se demostró con ratones TCR-transgénicos en los cuales casi todos los timocitos expresan un receptor de células T específico para un péptido de ovoalbúmina unido a una molécula del MHC de clase II. Cuando se inyectó a estos ratones dicho péptido, casi todos los timocitos positivos para CD4 y CD8 en la corteza del timo murieron por apoptosis (fig. 7-33). La selección negativa para un péptido propio natural se observó con ratones TCR-transgénicos que expresaban receptores de célula T específicos para péptidos propios expresados sólo en ratones machos. Los timocitos que portan tales receptores desaparecen de la población de células T en desarrollo en ratones machos en la etapa de desarrollo positivo para CD4 y CD8, y ninguna célula positiva sólo para estos antígenos porta los receptores transgénicos maduros. En cambio, en ratones hembra, que carecen del péptido específico para macho, las células T transgénicas maduran en forma normal. La selección negativa para péptidos específicos para macho también se ha demostrado en ratones normales, asimismo ocurre por deleción de células T.

La etapa de desarrollo en la cual hay selección negativa puede diferir dependiendo del sistema experimental, y el antígeno propio, particulares. Por ejemplo, es posible que los ratones TCR-transgénicos expresen receptores de células T funcionales en etapas más tempranas que los ratones normales durante el desarrollo, y tienen una frecuencia muy alta de células en el timo reactivas a cualquier péptido particular. Tales características pueden hacer que ocurra selección negativa en etapas más tempranas en ratones TCR-transgénicos que en ratones normales. Un sistema un poco más fisiológico para valorar selección negativa comprende la expresión transgénica de sólo una cadena β de los receptores de células T reactivos



Expresión de AIRE en timo normal

Expresión de AIRE en timo LT-$\alpha^{-/-}$

Fig. 7-34. El AIRE se expresa en la médula del timo y promueve la expresión de proteínas normalmente expresadas en tejidos periféricos. La expresión del AIRE por células medulares del timo es regulada por la linfotoxina (LT)-α que emite señales mediante receptores LT-β. Panel superior: la expresión del AIRE (verde) se muestra en la médula tímica natural por medio de inmunofluorescencia; la expresión del marcador epitelial medular tímico MTS10 se muestra en rojo. Panel inferior: la expresión del AIRE por células medulares del timo está reducida en ratones LT-$\alpha^{-/-}$. Fotografías cortesía de R.K. Chin y Y.-X. Fu.

Poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitarias (APECED)

a un péptido derivado de citocromo *c* de mariposa nocturna. En esos ratones transgénicos, la cadena β forma pares con cadenas α endógenas, pero la frecuencia de células T reactivas a péptido es suficiente para detección usando tetrámeros de péptido:MHC (apéndice I, sección A-28). Tales estudios indican que la selección negativa puede ocurrir de principio a fin de todas las etapas de desarrollo, y que la selección positiva y negativa no son necesariamente procesos secuenciales.

Estos experimentos ilustran el principio de que los complejos de péptido propio:MHC propio encontrados en el timo purgan el repertorio de células T maduras de células T que portan receptores reactivos con un antígeno propio. Un problema obvio con este modelo es que no es de esperar que muchas proteínas específicas para tejido, como la insulina pancreática, se expresen en el timo. Con todo, ahora está claro que muchas de esas proteínas "específicas para tejido" en realidad son expresadas por algunas células del estroma presentes en la médula del timo; de esta manera, la selección negativa intratímica podría aplicarse incluso a proteínas que por lo demás están restringidas a tejidos fuera del timo. La expresión de esas proteínas en la médula del timo está controlada por un gen llamado ***AIRE*** **(regulador autoinmunitario)** mediante un mecanismo hasta ahora desconocido. *AIRE* se expresa en células del estroma localizadas en la médula del timo (fig. 7-34). Las mutaciones en AIRE dan lugar a una enfermedad autoinmunitaria conocida como **síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I** o **poliendocrinopatía-candidosis-distrofia epidérmica autoinmunitarias (APECED)**, lo que pone de relieve la importante participación de esa expresión intratímica de proteínas específicas para tejido en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio. La expresión de *AIRE* en la médula es inducida por emisión de señales por linfotoxina (LT); en ratones con deficiencia de LT-α y su receptor, la expresión de *AIRE* está reducida (fig. 7-34). En estos ratones, la expresión de insulina en la médula del timo está disminuida en comparación con los ratones normales, y hay alteración de la tolerancia periférica a la insulina. Así, la selección negativa de células T en desarrollo comprende interacciones con antígenos propios ubicuas y restringidos a tejido, y puede tener lugar en la corteza y en la médula del timo.

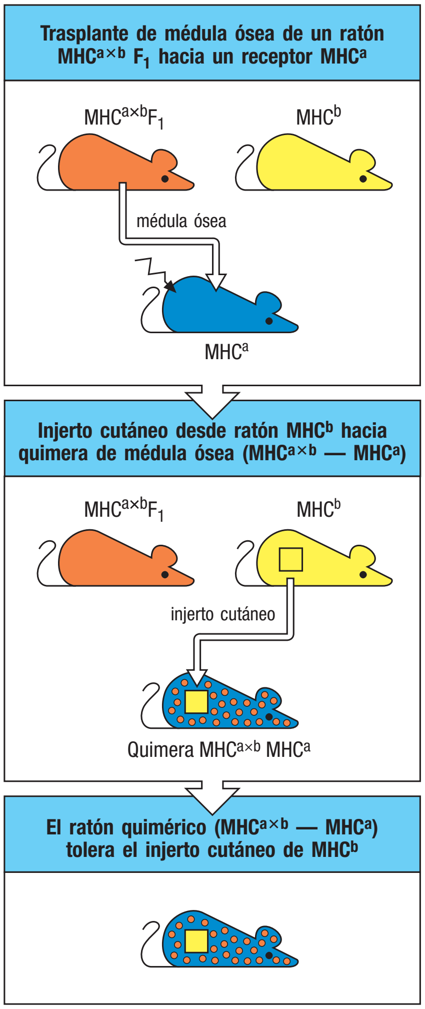
No está claro que *AIRE* explique la expresión de todas las proteínas propias en el timo. De este modo, la selección negativa en el timo puede no eliminar todas las células T reactivas a antígenos propios que aparecen de manera exclusiva en otros tejidos o se expresan en diferentes etapas del desarrollo. Aun así, hay varios mecanismos que operan en la periferia y que pueden evitar que las células T maduras respondan a antígenos específicos para tejido; estos se comentan en el capítulo 13, cuando se considere el problema de respuestas autoinmunitarias y su evitación.

7-21 La selección negativa se conduce con más eficiencia por células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea

Como se comentó, la selección negativa ocurre de principio a fin del desarrollo de timocitos, tanto en la corteza como en la médula del timo y, así, parece estar mediada por varios tipos celulares. De cualquier modo, parece haber una jerarquía en la eficacia de las células en la mediación de selección negativa. Las más importantes parecen ser células dendríticas y macrófagos derivados de la médula ósea. Estas son células presentadoras de antígeno que también activan a células T maduras en tejidos linfoides periféricos (cap. 8). Por ende, los antígenos propios presentados por estas células son la fuente de mayor importancia de respuestas autoinmunitarias potenciales, y las células T que muestran respuesta a esos péptidos propios deben eliminarse en el timo.

Experimentos con ratones quiméricos de médula ósea mostraron con claridad la participación de macrófagos y células dendríticas del timo en la selección negativa. En tales experimentos, se injerta médula ósea $\mathrm{MHC}^{a\times b}$ F_1 en una de las cepas parentales (MHC^{a} en la fig. 7-35). De este modo, las células T $\mathrm{MHC}^{a\times b}$ que se desarrollan en los animales injertados quedan expuestas a epitelio tímico MHC^{a}. No obstante, las células dendríticas y los macrófagos derivados de la médula ósea expresan tanto MHC^{a} como MHC^{b}. Las quimeras de médula ósea toleran injertos cutáneos de animales MHC^a o MHC^b (fig. 7-35), y a partir de la aceptación de ambos injertos se puede inferir que las células T en desarrollo no son autorreactivas para uno u otro de los dos antígenos MHC. Las únicas células que podrían presentar complejos de péptido propio:MHC^b a timocitos y, así, inducir tolerancia a MHC^b, son las células derivadas de la médula ósea. Así, se asume que las células dendríticas y los macrófagos tienen una participación crucial en la selección negativa.

Los timocitos por si mismos como las células epiteliales del timo pueden causar deleción de células autorreactivas. En circunstancias normales, esas reacciones pueden tener importancia secundaria en comparación con la participación dominante de células derivadas de la médula ósea. Sin embargo, en receptores de trasplante de médula ósea de un donador no relacionado, en los cuales todos los macrófagos y las células dendríticas del timo son del tipo donador, la selección negativa mediada por células epiteliales del timo puede adquirir especial importancia en el mantenimiento de la tolerancia a los antígenos propios del receptor.


Trasplante de médula ósea de un ratón MHC$^{a\times b}$ F$_1$ hacia un receptor MHC^a

Injerto cutáneo desde ratón MHC^b hacia quimera de médula ósea (MHC$^{a\times b}$ — MHC^a)

El ratón quimérico (MHC$^{a\times b}$ — MHC^a) tolera el injerto cutáneo de MHC^b

Fig. 7-35. Las células derivadas de la médula ósea median la selección negativa en el timo. Cuando se inyecta médula ósea MHC$^{a\times b}$ F$_1$ en un ratón MHC^a radiado, las células T maduran en el epitelio del timo y sólo expresan moléculas del MHC^a. Sin embargo, los ratones quiméricos son tolerantes a injertos cutáneos que expresan moléculas del MHC^b (a fin de que estos injertos no presenten péptidos específicos de piel que difieran entre las cepas a y b). Esto implica que las células T cuyos receptores reconocen antígenos propios presentados por MHC^b se han eliminado en el timo. Dado que las células de la médula ósea MHC$^{a\times b}$ F$_1$ trasplantadas son la única fuente de moléculas del MHC^b en el timo, las células derivadas de la médula ósea deben tener la capacidad para inducir la selección negativa.

7-22 La especificidad, la fuerza, o ambas, de señales para selección negativa y positiva deben diferir

Ya se explicó que las células T sufren selección positiva para restricción por MHC propio, y selección negativa para tolerancia de antígenos propios al interactuar con complejos de péptido propio:MHC propio expresados sobre células del estroma en el timo. Un tema no resuelto es de qué manera la interacción de los receptores de células T con complejos de péptido propio:MHC propio distinguen entre estos resultados opuestos. En primer lugar, se deben seleccionar más especificidades de receptor de modo positivo que de manera negativa. De otro modo, todas las células que se seleccionaron en forma positiva en la corteza del timo se eliminarían por selección negativa, y nunca se producirían células T (fig. 7-36). En segundo lugar, las consecuencias de las interacciones que llevan a selección positiva y negativa deben diferir: las células que reconocen complejos de péptido propio:MHC propio sobre células epiteliales corticales son inducidas para madurar, mientras que aquellas cuyos receptores podrían conferir reactividad fuerte y en potencia perjudicial a antígenos propios, se inducen para morir.

Una hipótesis para explicar las diferencias entre selección positiva y negativa declara que el resultado de la unión de péptido:MHC por receptores de célula T de timocito depende de la fuerza de las señales suministradas por el receptor y el correceptor en el momento de la unión y que esto, a su vez, depende tanto de la afinidad de los receptores de células T por el complejo de péptido:MHC, como de la densidad del complejo en una célula epitelial de la corteza del timo. Se propone que la señalización débil rescata timocitos de apoptosis, lo que causa selección positiva; la señalización potente induciría apoptosis y selección negativa. Dado que más complejos tienen mejores probabilidades de unirse en forma débil que fuerte, esto da por resultado la selección positiva de un repertorio de células de mayor tamaño que el que es objeto de selección negativa. Una segunda hipótesis propone que la calidad de la señal suministrada por el receptor, y no sólo el número de receptores ocupados, distingue entre selección positiva y negativa. De acuerdo a la fuerza del modelo de señalización, un complejo de péptido:MHC específico podría impulsar selección positiva o negativa para receptores de células T particulares, dependiendo de su densidad sobre la superficie de la célula. En cambio, de acuerdo con la calidad del modelo de señalización, los cambios de la densidad de péptido:MHC no afectarían la hipótesis de la calidad de emisión de señal. Los experimentos aún no diferencian de manera no ambigua entre estas dos ideas. Empero, las diferencias en la activación de vías de señalización de flujo descendente distingue entre selección positiva y negativa, y se ha propuesto que la activación diferencial de la vía de la MAP cinasa por el receptor de células T (cap. 6) media los resultados opuestos de selección positiva y negativa. La evidencia sugiere que la selección positiva es un resultado de activación baja o sostenida de la proteína cinasa ERK, y que la selección negativa ocurre con activación más

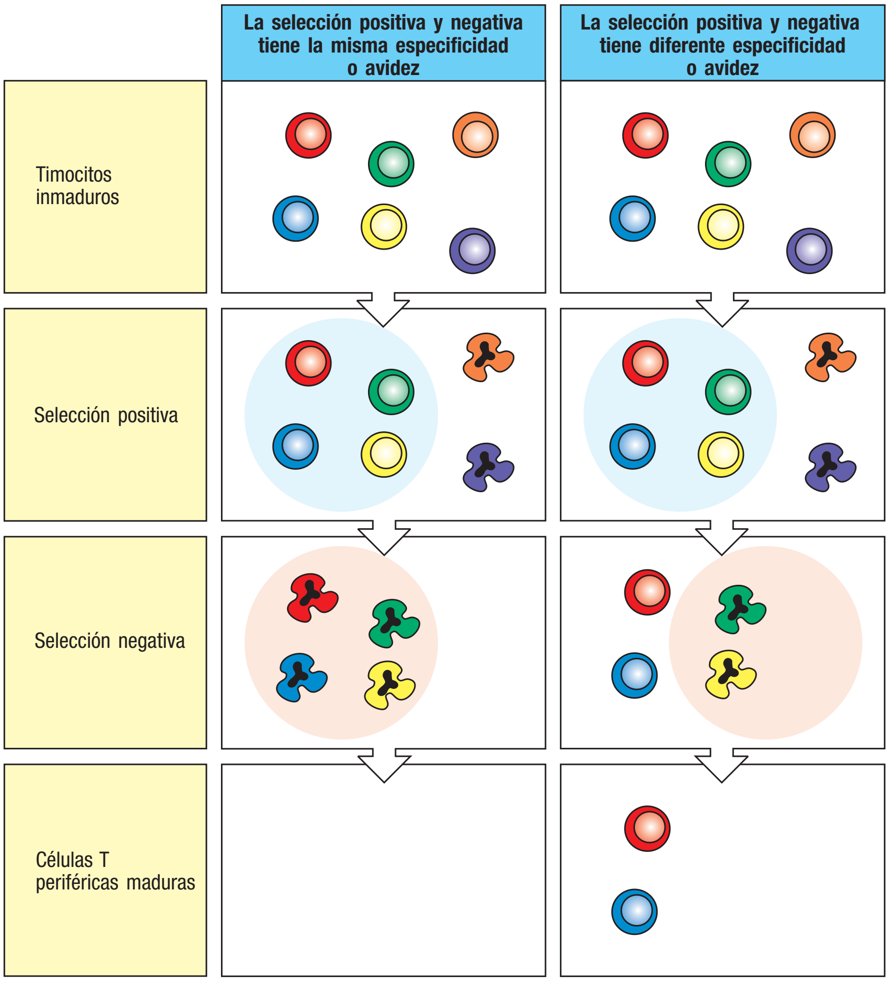

La selección positiva y negativa tiene la misma especificidad o avidez
La selección positiva y negativa tiene diferente especificidad o avidez
Timocitos inmaduros
Selección positiva
Selección negativa
Células T periféricas maduras

Fig. 7-36. La especificidad o la afinidad de la selección positiva debe diferir de la selección negativa. Las células T inmaduras se seleccionan de manera positiva de modo que sólo los timocitos cuyos receptores pueden ocupar los complejos péptido:MHC sobre el epitelio tímico maduren y originen una población de timocitos restringida para MHC propio. La selección negativa elimina los timocitos cuyos receptores pueden activarse por péptidos propios que forman complejos con moléculas del MHC propias, lo que produce una población de timocitos que tolera antígenos propios. Si la especificidad y la avidez de la selección positiva y de la negativa fueran iguales (paneles izquierdos), todas las células T que sobreviven a la selección positiva se eliminarían durante la selección negativa. Los timocitos sólo pueden madurar para transformarse en células T si la especificidad y la avidez de la selección negativa son diferentes de las de la selección positiva (paneles derechos).

alta de ERK junto con activación de la proteincinasa relacionada JNK y p38 (sección 6-14).

Resumen

Las etapas del desarrollo de timocito hasta la expresión del receptor de célula pre-T, incluso la determinación entre compromiso al linaje α:β o γ:δ, son independientes de interacciones de péptido:MHC. Con el reordenamiento exitoso de genes que codifican para cadena α, y expresión del receptor de células T α:β, los timocitos pasan por más desarrollo que está determinado por la naturaleza de su TCR particular con péptidos propios presentados por las moléculas del MHC sobre el estroma del timo. Los timocitos positivos para CD4 CD8, cuyos receptores interactúan con complejos de péptido propio:MHC propio expresados sobre células epiteliales de la corteza del timo se seleccionan de modo positivo, y se convierten en células que sólo son positivas para CD4 o para CD8 maduras. Las células T que reaccionan en forma muy fuerte con antígenos propios se eliminan en el timo, un proceso impulsado con mayor eficiencia por células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea. El resultado de la selección positiva y negativa es la generación de un repertorio de células T maduras que es restringido por MHC y tolerante a antígenos propios. Aún no se ha resuelto la paradoja de que el reconocimiento de ligandos de péptido propio:MHC propio por los receptores de células T puede llevar a dos efectos que se oponen, a saber: selección positiva y negativa. Su solución provendrá de un entendimiento completo de las interacciones entre ligando y receptor, los mecanismos de transducción de señal, y la fisiología de cada paso del proceso.

Supervivencia y maduración de linfocitos en tejidos linfoides periféricos

Una vez que los linfocitos B y T completan su desarrollo en los tejidos linfoides centrales, se transportan en la sangre hacia los tejidos linfoides periféricos. Tales tejidos tienen una estructura muy organizada, con áreas bien definidas en las cuales residen células B y T, lo que está determinado por interacciones entre los linfocitos y los otros tipos de células que conforman los tejidos linfoides. La supervivencia y maduración de linfocitos T que llegan al tejido linfoide periférico dependen de interacciones adicionales con sus ligandos propios, así como con células vecinas. Antes de considerar los factores que rigen la supervivencia y maduración de linfocitos recién formados en la periferia, se describe en forma breve la organización y desarrollo de estos tejidos, y las señales que guían a los linfocitos hacia sus ubicaciones correctas dentro de ellos. En circunstancias normales, un linfocito abandona el tejido linfoide periférico y recircula por la linfa y la sangre (sección 1-15); entra continuamente a tejidos linfoides hasta que encuentra antígenos o muere. Cuando encuentra a su antígeno, deja de recircular, prolifera y se diferencia (caps. 8 a 10). Cuando un linfocito muere, se reemplaza por un linfocito recién formado; esto permite rotación del repertorio de receptor y asegura que el número de linfocitos permanezca constante.

Asplenia congénita

7-23 Diferentes subgrupos de linfocito se encuentran en ubicaciones particulares en tejidos linfoides periféricos

Los diversos órganos linfoides periféricos están organizados a grandes rasgos a lo largo de las mismas líneas, con áreas bien definidas de células B y células T, asimismo contienen macrófagos, células dendríticas y del estroma que no son leucocitos (cap. 1). El tejido linfoide del bazo es la pulpa blanca, su estructura se ilustra en la figura 1-19. Cada área de pulpa blanca está demarcada por un **seno marginal,** una red vascular que se ramifica desde la arteriola central. La **zona marginal** de la pulpa blanca, cuyo borde externo es el borde del seno marginal, es una región muy organizada cuya función se entiende poco. Tiene pocas células T pero muchos macrófagos, y una población única de células B, las **células B de la zona marginal**, que no recirculan. Los agentes patógenos que llegan al torrente sanguíneo son atrapados con eficiencia en la zona marginal por los macrófagos, y podría ser que las células B de dicha zona estén singularmente adaptadas para proporcionar las primeras respuestas a esos agentes patógenos.

La pulpa blanca contiene áreas claramente separadas de células T y B. Las primeras se agrupan alrededor de la arteriola central, y las áreas de células B globulares o folículos se localizan más lejos. Algunos folículos pueden contener **centros germinales**, en los cuales las células B comprendidas en una respuesta inmunitaria adaptativa proliferan y pasan por hipermutación somática (sección 4-18). En los folículos con centros germinales, las células B en reposo que no forman parte de la respuesta inmunitaria son empujadas hacia afuera para conformar la **zona del manto** alrededor de los linfocitos en proliferación. La producción de centros germinales impulsada por antígeno se describe en detalle cuando se consideren las respuestas de célula B en el capítulo 9.

Otros tipos de células se encuentran dentro de las áreas de células B y T. La zona de células B contiene una red de **células dendríticas foliculares (FDC)**, concentrada principalmente en el área del folículo más distante de la arteriola central. Dichas células tienen prolongaciones largas, de las cuales obtienen su nombre, y éstas se encuentran en contacto con células B. Las células dendríticas foliculares son diferentes de las células dendríticas que se han descrito previamente (sección 1-3) porque no son leucocitos, y no se derivan de precursores de la médula ósea; además, no son fagocíticas y no expresan proteínas del MHC de clase II. Las células dendríticas foliculares parecen estar especializadas para captar antígeno en forma de complejos inmunitarios, complejos de antígeno, anticuerpo y complemento. Los complejos inmunitarios no se internalizan sino que permanecen intactos sobre la superficie de la célula dendrítica folicular, donde el antígeno puede ser reconocido por células B. Las células dendríticas foliculares también tienen importancia en el desarrollo de folículos de células B.

Las zonas de células T contienen una red de células dendríticas derivadas de la médula ósea, a veces conocidas como **células dendríticas interdigitadas** por el modo en que sus prolongaciones se entrelazan con las células T. Hay dos subtipos de estas células dendríticas, distinguidos por proteínas de superficie celular características; uno expresa la cadena α de CD8, mientras que el otro es CD8 negativo pero expresa CD11b:CD18, una integrina que también es expresada por macrófagos.

Al igual que en el bazo, las células T y B en ganglios linfáticos están organizadas hacia áreas separadas de células T y B (fig. 1-18). Los folículos de células B tienen estructura y composición similares a las que se observan en el bazo, y se localizan justo por debajo de la cápsula externa del ganglio linfático. Las zonas de células T rodean a los folículos en las áreas paracorticales. A diferencia del bazo, los ganglios linfáticos tienen conexiones con los sistemas sanguíneo y linfático. La linfa entra al espacio subcapsular, que también se conoce como el seno marginal, e introduce antígeno y células dendríticas que portan antígenos desde los tejidos.

Los tejidos linfoides relacionados con mucosas (MALT) muestran vínculo con las superficies epiteliales del cuerpo que proporcionan barreras físicas contra infección. Las placas de Peyer forman parte de los MALT, y son estructuras parecidas a ganglios linfáticos entremezcladas a intervalos justo por debajo del epitelio intestinal. Tienen folículos de células B y zonas de células T (fig. 1-20) y las células epiteliales del intestino que están sobre ellas carecen del borde en cepillo típico. Tales células M están adaptadas para encauzar antígenos y agentes patógenos desde la luz del intestino hacia la placa de Peyer (sección 1-15). Esta última y el tejido similar presente en las amígdalas proporcionan sitios especializados donde las células B pueden quedar comprometidas para sintetizar IgA. Las células del estroma de los MALT secretan la citocina TGF-β, que se ha mostrado que induce secreción de IgA por células B en cultivo. Además, durante el desarrollo fetal olas de células T γ:δ con reordenamientos génico γ y δ específicos abandonan el timo y migran hacia estas barreras epiteliales (sección 7-12). En el capítulo 11 se comenta con mayor detalle el sistema inmunitario de la mucosa.

7-24 El desarrollo y la organización de tejidos linfoides periféricos están controlados por proteínas de la familia del factor de necrosis tumoral

Una vez que los linfocitos entran al bazo o al ganglio linfático, se dirigen a su respectiva zona principalmente por respuestas a quimocinas; las células B y T tienen diferentes grupos de receptores que muestran respuesta a quimocinas secretadas de manera diferencial en las zonas T y B. Con todo, esto suscita la pregunta de cómo estas zonas se desarrollan en primer lugar, y cómo llegan a secretar quimiocinas específicas.

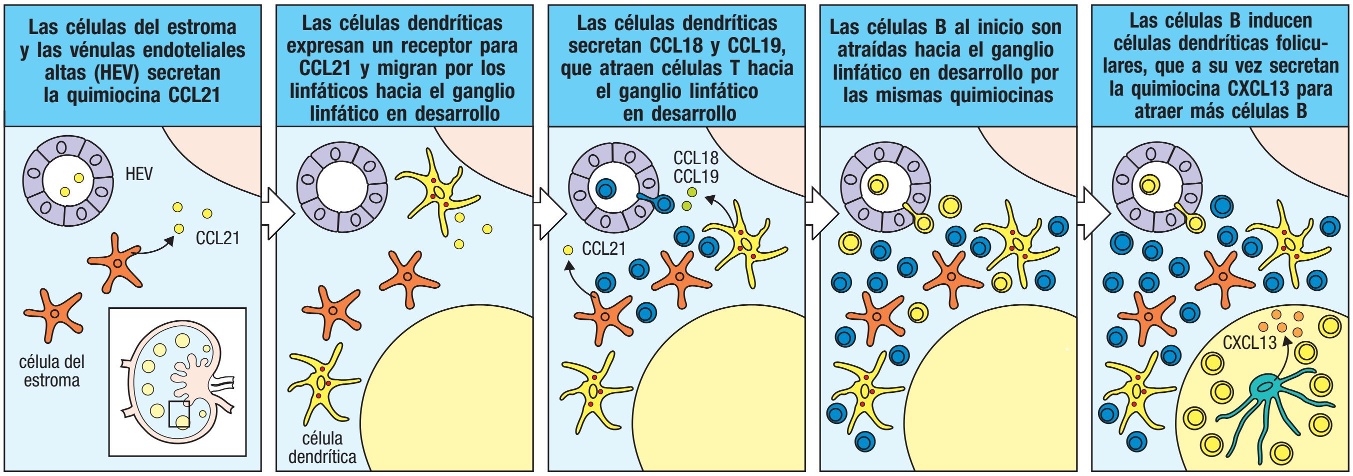
De manera sorprendente, los miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF)/receptor de TNF (TNFR), que al inicio se creyó participaban en la inflamación y muerte celular, son cruciales en el desarrollo y mantenimiento de la estructura linfoide normal. Esto se demostró en una serie de ratones con deleción en los cuales se inactivó el ligando o su receptor (fig. 7-37). Dichos ratones tienen fenotipos complicados, lo que se debe en parte al hecho de que proteínas individuales de la familia del TNF pueden unirse a múltiples receptores y, por lo contrario, muchos receptores pueden unirse a más de una proteína. Además, parece claro que hay cierta función superpuesta o cooperación entre las proteínas de la familia del TNF. Aun así, pueden emitirse algunas conclusiones generales.

El desarrollo de ganglios linfáticos depende de la expresión en el tejido en desarrollo de un subgrupo de proteínas de la familia del TNF conocido como linfotoxinas (LT), y diferentes tipos de ganglios linfáticos dependen de señales de diferentes LT. La LT-α_3, un homotrímero soluble de la cadena LT-α, apoya el desarrollo de los ganglios linfáticos cervicales y mesentéricos, y posiblemente de los lumbares y sacros. Todos estos ganglios linfáticos drenan sitios mucosos. LT-α_3 probablemente ejerce sus efectos al unirse a TNFR -I y quizá también a otro miembro de la familia del TNFR llamado HVEM. El heterodímero unido a membrana que comprende LT-α y la cadena de proteína distinta LT-β (LT-α_2:β_1) sólo se une al receptor de LT-β y apoya el desarrollo de todos los otros ganglios linfáticos. Además, las placas de Peyer no se forman en ausencia del heterodímero LT-α_2:β_1. Estos efectos son irreversibles en animales adultos, y hay ciertos periodos del desarrollo cruciales durante los cuales la ausencia de estas proteínas de la familia LT o la inhibición de las mismas evita de modo irrevocable el desarrollo de ganglios linfáticos y placas de Peyer.

Aunque el bazo se desarrolla en ratones con deficiencia de cualquiera de los miembros conocidos de la familia del TNF o del TNFR, su estructura es anormal en muchos de estos mutantes (fig. 7-37). LT (más probablemente el heterodímero unido a membrana) es necesario para la segregación normal de zonas de células T y de células B. El TNF-α, al unirse al TNFR-I, también contribuye a la organización de la pulpa blanca: cuando se alteran las señales del TNF-α, las células B rodean a las zonas de células T en un anillo en lugar de en folículos separados. Además, las zonas marginales no están bien definidas cuando falta TNF-α o su receptor. Quizás es más importante que las células dendríticas foliculares no se encuentren en ratones que carecen de TNF-α o de TNFR-I. Dichos ratones tienen ganglios linfáticos y placas de Peyer, porque expresan LT, pero estas estructuras carecen de células dendríticas foliculares. De manera similar, los ratones que no pueden formar LT-α_2:β_1 unido a membrana o emitir señales por medio del mismo, también carecen de células dendríticas foliculares normales en el bazo y cualquier ganglio linfático residual. A diferencia de la alteración del desarrollo de ganglios linfáticos, que es irreversible, la estructura linfoide desorganizada en el bazo es reversible cuando se restituye el miembro de la familia del TNF faltante. Las células B son la fuente probable de LT unida a membrana porque tales linfocitos normales pueden restituir células dendríticas foliculares y folículos cuando se transfieren a receptores con deficiencia de RAG (que carecen de linfocitos). En fechas recientes se descubrió una función similar de las células B en el desarrollo de las células M que yacen sobre placas de Peyer. En este caso parece ser que se requieren señales independientes de LT-α, porque las células B con deficiencia de LT-α aún restituirán el desarrollo de células M en las placas de Peyer.

Fig. 7-37. La estructura normal de los órganos linfoides secundarios necesita de miembros de la familia del TNF y de sus receptores. La función de los miembros de la familia del TNF en el desarrollo de órganos linfoides periféricos se ha deducido principalmente a partir del estudio de ratones con genes bloqueados, con deficiencia de uno o más ligandos o receptores de la familia del TNF. Algunos receptores se unen a más de un ligando y ciertos ligandos se unen a más de un receptor, lo que complica los efectos de su deleción. (Nótese que los receptores reciben su nombre con base en el primer ligando conocido que se une a ellos.) Los defectos se organizan aquí con respecto a los dos receptores principales, TNFR-I y LT-β, junto con un receptor reconocido en fecha relativamente reciente, el mediador de la entrada del virus del herpes (HVEM), que también puede estar involucrado en la organización linfoide. En algunos casos, la pérdida de ligandos que se unen al mismo receptor da pie a diferentes fenotipos. Esto se debe a la capacidad del ligando para unirse a otro receptor, lo cual se indica en la figura. Además, la cadena proteínica LT-α contribuye con dos ligandos distintos, el trímero LT-α_3 y el heterodímero LT-α_2:β_1, cada uno de los cuales tiene un receptor distinto. En general, es necesaria la señalización mediante el receptor LT-β para el desarrollo de ganglios linfáticos y de células dendríticas foliculares, y para ostentar una estructura esplénica normal, mientras que la señalización por medio del TNFR-I también es necesaria para las células dendríticas foliculares y para presentar una estructura normal del bazo pero no para el desarrollo de ganglios linfáticos.

		Efectos observados en ratones con deleción				
Receptor	**Ligandos**	**Bazo**	**Ganglio linfático periférico**	**Ganglio linfático mesentérico**	**Placa de Peyer**	**Células dendríticas foliculares**
TNFR-I	TNF-α LT-α_3	Estructura alterada	Presente en deleción de TNF-α Ausente en deleción de LT-α debido a falta de señales de LT-β	Presente	Reducido	Ausente
Receptor LT-β	TNF-α LT-α_2/β_1 LIGHT	Alterado Zonas marginales nulas	Ausente	Presente en deleción de LT-β Ausente en deleción de receptor LT-β	Ausente	Ausente
HVEM	LT-α_3 LIGHT	Aunque tanto LT-α como LIGHT pueden unirse a HVEM, no hay una función conocida para señalización de HVEM en la organogénesis				



Las células del estroma y las vénulas endoteliales altas (HEV) secretan la quimiocina CCL21

Las células dendríticas expresan un receptor para CCL21 y migran por los linfáticos hacia el ganglio linfático en desarrollo

Las células dendríticas secretan CCL18 y CCL19, que atraen células T hacia el ganglio linfático en desarrollo

Las células B al inicio son atraídas hacia el ganglio linfático en desarrollo por las mismas quimiocinas

Las células B inducen células dendríticas foliculares, que a su vez secretan la quimiocina CXCL13 para atraer más células B

Fig. 7-38. La organización de un órgano linfoide es dirigida por las quimiocinas. La organización celular de los órganos linfoides inicia por células del estroma y células endoteliales vasculares, que secretan la quimiocina CCL21 (primer panel). Las células dendríticas con un receptor para CCL21, CCR7, son atraídas hacia el sitio del ganglio linfático en desarrollo por CCL21 (segundo panel); se desconoce si en las etapas más tempranas del desarrollo de los ganglios linfáticos las células dendríticas inmaduras entran desde el torrente sanguíneo o a través de los vasos linfáticos, como lo hacen en etapas más avanzadas de la vida. Una vez en el ganglio linfático, las células dendríticas expresan las quimiocinas CCL18 (también llamadas DC-CK1) y CCL19, para las cuales las células T expresan receptores. Juntas, las quimiocinas secretadas por células del estroma y células dendríticas atraen células T hacia el ganglio linfático en desarrollo (tercer panel). La misma combinación de quimiocinas también atrae células B hacia el mismo lugar (cuarto panel). Estos linfocitos tienen la capacidad de inducir la diferenciación de las células dendríticas foliculares que no son leucocitos (que son de un linaje distinto al de las células dendríticas derivadas de la médula ósea) o de dirigir su reclutamiento en el ganglio linfático. Una vez presentes, las células dendríticas foliculares secretan una quimiocina, CXCL13, que es un quimioatrayente para células B. La producción de CXCL13 impulsa la organización de células B hacia áreas de células B bien definidas (folículos) alrededor de las células dendríticas foliculares y contribuye al reclutamiento adicional de células B desde la circulación en el ganglio linfático (quinto panel).

7-25 Las señales de dirección de linfocitos hacia regiones específicas de tejidos linfoides periféricos están mediadas por quimiocinas

Los linfocitos recién formados entran al bazo a través de la sangre; salen primero en el seno marginal, desde el cual migran hacia las áreas apropiadas de la pulpa blanca. Los linfocitos que sobreviven a su paso por el bazo con mayor probabilidad emigran por medio de senos venosos en la pulpa roja. En ganglios linfáticos, los linfocitos entran desde la sangre a través de las paredes de vasos sanguíneos especializados, las vénulas endoteliales altas (HEV), localizadas dentro de las zonas de células T. Las células B indiferenciadas migran a través de las HEV en el área de células T, y reposan en el folículo, donde, a menos que encuentren su antígeno específico y se activen, permanecen durante casi un día. Las células B y T dejan la linfa por medio del linfático eferente, que finalmente las regresa a la sangre. La localización precisa de células B y T, macrófagos y células dendríticas en tejido linfoide periférico está controlada por quimiocinas, que se producen por células del estroma y por células derivadas de la médula ósea (fig. 7-38).

Las células B expresan de modo constitutivo el receptor de quimiocina CXCR5, y son atraídas hacia los folículos por medio del ligando para este receptor, la quimiocina CXCL13 (quimiocina de linfocito B, BLC). La fuente más probable de CXCL13 es la célula dendrítica folicular, posiblemente junto con otras células del estroma folicular. Las células B, a su vez, son la fuente de la LT que se requiere para el desarrollo de células dendríticas foliculares. Esta dependencia recíproca entre células B y dendríticas foliculares ilustra la compleja red de interacciones que organiza a los tejidos linfoides periféricos. Las células T también expresan CXCR5, aunque a menor magnitud, y esto puede explicar cómo estos linfocitos tienen la capacidad para entrar a folículos de células B, lo que hacen en el momento de la activación, para participar en la formación del centro germinal.

La localización de células T a las zonas T comprende dos quimocinas, CCL19 (MIP-3β) y CCL21 (quimiocina linfoide secundaria, SLC). Ambas se unen al receptor CCR7, que es expresado por células T; los ratones que carecen de CCR7 no forman zonas T normales, y tienen respuestas inmunitarias primarias alteradas. CCL21 se produce en las células del estroma de la zona T del bazo, y por las células endoteliales de HEV en ganglios linfáticos y placas de Peyer. Otra fuente de CCL19 y CCL21 son las células dendríticas interdigitadas, que también son prominentes en las zonas T. Además, las células dendríticas expresan CCR7 y se localizarán a zonas T incluso en ratones con deficiencia de RAG. Así, en el desarrollo de ganglios linfáticos, la zona T podría organizarse primero mediante la atracción de células dendríticas y células T por CCL21 producida por células del estroma. Esta organización después sería reforzada por CCL21 y CCL19 secretadas por células dendríticas maduras residentes, que a su vez atraen más células T, y células dendríticas inmaduras.

Las células B, en particular las activadas, también expresan CCR7, pero a cifras más bajas que los linfocitos T o las células dendríticas. Esto explica su modelo de migración característico, que es primero a través de la zona T (donde pueden quedarse si se activan) y luego hacia el folículo de células B. Si bien la organización celular de las áreas de células T y B en ganglios linfáticos y placas de Peyer se ha estudiado menos bien, parece probable que es controlada por quimiocinas y receptores similares.

7-26 Los linfocitos que encuentran cantidades suficientes de antígenos propios por vez primera en la periferia se eliminan o se desactivan

Los linfocitos que reaccionan con un antígeno propio se han purgado de la población de linfocitos nuevos en los órganos linfoides centrales; de cualquier modo, esto sólo es eficaz para autoantígenos que se expresan en estos órganos o que podrían llegar a los mismos. No todos los antígenos propios potenciales se expresan en órganos linfoides centrales. Algunos, como la tiroglobulina que se produce en la tiroides, son específicos para tejido, están compartamentalizados, o ambos, de manera que en la circulación se encuentran disponibles muy pocos, si es que los hay. Por ende, los linfocitos que recién emigran y que reaccionan con un antígeno propio, que encuentran autoantígenos por vez primera en la periferia, se deben eliminar o desactivar. Este es el mecanismo de tolerancia conocido como tolerancia periférica. Los linfocitos que encuentran antígenos propios *de novo* en la periferia pueden tener tres destinos, de modo muy parecido a los que reconocen esos antígenos en órganos linfoides centrales: deleción, anergia o supervivencia (también conocida como ignorancia).

Las células B maduras que encuentran un antígeno con el cual establecen un fuerte enlace cruzado en la periferia sufren deleción clonal. Esto se mostró muy bien en estudios de células B que expresaban inmunoglobulina específica para moléculas del MHC de clase I H-2K^b. Tales células se eliminan aun cuando, en animales transgénicos, la expresión de la molécula H-2K^b se restringe al hígado mediante el uso de un promotor génico específico para el hígado. Las células B que encuentran antígenos con los cuales forman fuertes enlaces cruzados en la periferia sufren apoptosis de manera directa, a diferencia de sus homólogos en la médula ósea, que intentan reordenamientos adicionales de receptores. Es posible que los diferentes resultados se deban a que las células B en la periferia están más maduras y ya no pueden reordenar sus loci de cadena pesada.

Al igual que con las células B inmaduras, las células B maduras que encuentran un antígeno soluble abundante, y se unen al mismo, quedan anergizadas. Esto se demostró en ratones al colocar el transgén *HEL* bajo el control de un promotor inducible que puede regularse por medio de cambios en la dieta. De este modo, es posible inducir la producción de lisozima en cualquier momento y, así, estudiar sus efectos sobre células B específicas para HEL en diferentes etapas de maduración. Tales experimentos han mostrado que las células B, ya sea maduras o inmaduras, se inactivan al quedar expuestas en forma crónica a antígenos solubles.

La situación es similar para las células T. De nuevo, el entendimiento de los destinos de células T autorreactivas en la periferia proviene principalmente del estudio de receptores de células T de ratón transgénico. En algunos casos, estos linfocitos que reaccionan a antígenos propios en la periferia se eliminan, aunque esto puede aparecer después de un breve periodo de activación y división celular conocido como **muerte celular inducida por activación**. En otros casos, dichas células pueden hacerse anérgicas. Cuando se estudian *in vitro,* estas células anérgicas resultan ser resistentes a señales dadas mediante los receptores de células T.

Si el encuentro de linfocitos maduros con antígenos propios lleva a muerte celular o anergia, ¿por qué no sucede esto en un linfocito maduro que reconoce un antígeno derivado de agente patógeno? La respuesta es que la infección establece inflamación, que induce citocinas inflamatorias y la expresión de moléculas coestimuladoras sobre las células presentadoras de antígeno. Como sea, en ausencia de estas señales la interacción de un linfocito maduro con un antígeno parece dar por

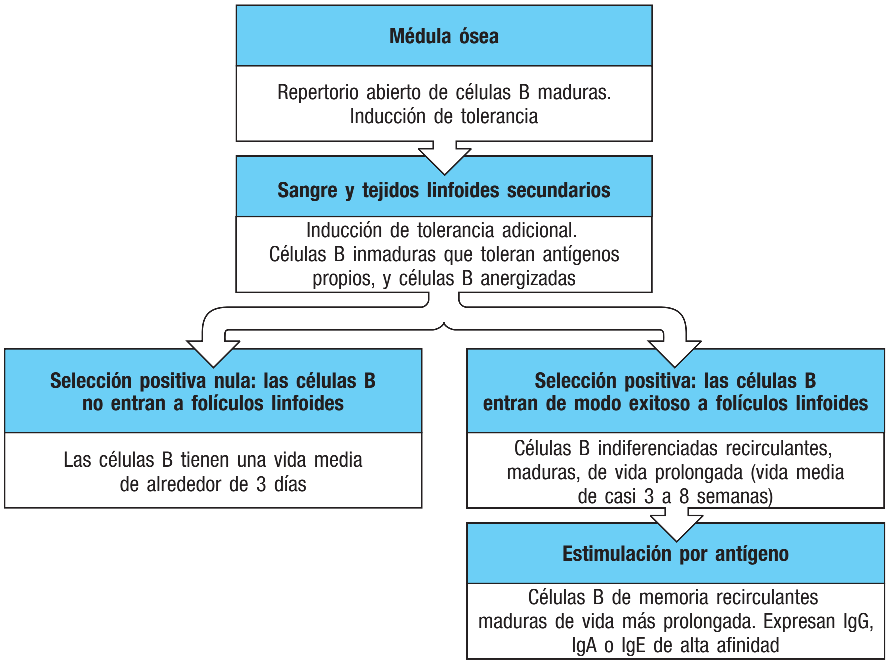

Médula ósea
Repertorio abierto de células B maduras. Inducción de tolerancia
Sangre y tejidos linfoides secundarios
Inducción de tolerancia adicional. Células B inmaduras que toleran antígenos propios, y células B anergizadas
Selección positiva nula: las células B no entran a folículos linfoides
Las células B tienen una vida media de alrededor de 3 días
Selección positiva: las células B entran de modo exitoso a folículos linfoides
Células B indiferenciadas recirculantes, maduras, de vida prolongada (vida media de casi 3 a 8 semanas)
Estimulación por antígeno
Células B de memoria recirculantes maduras de vida más prolongada. Expresan IgG, IgA o IgE de alta afinidad

Fig. 7-39. Dinámica de población de células B convencionales propuesta. Las células B se producen como células B inmaduras positivas para receptor en la médula ósea. Las células B que reaccionan con antígenos propios con mayor avidez son eliminadas en esta etapa. Las células B después migran hacia la periferia, donde entran a los tejidos linfoides secundarios. Se estima que en la médula ósea del ratón cada día se producen y exportan de 10 a 20 × 10^6 células B, y un número igual se pierde desde la periferia. Al parecer hay dos clases de células B periféricas: de vida prolongada y de vida breve. Las de vida breve, por definición, son células B recientemente formadas. Casi toda la rotación de estos linfocitos de vida breve podría depender de células B que no entran en folículos linfoides. En algunos casos ésta es una consecuencia de tornarse anérgicas por la unión a antígenos propios solubles; para el resto de las células B inmaduras, se cree que la entrada a folículos linfoides conlleva alguna forma de selección positiva. De esta manera, el resto de los linfocitos de vida breve no se une al acervo de vida prolongada porque no se selecciona de modo positivo. Casi el 90% de las células B periféricas son células B maduras de vida relativamente prolongada que parecen haber experimentado selección positiva en la periferia. Estas células B indiferenciadas maduras recirculan por tejidos linfoides periféricos y en ratones tienen una vida media de seis a ocho semanas. Se cree que las células B de memoria, que han sido activadas antes por antígenos y células T, tienen una vida más prolongada.

resultado una señal inductora de tolerancia o señalización **tolerogénica** a partir del receptor de antígeno. Esto se demostró en fecha reciente *in vivo* para células T. En ausencia de infección e inflamación, las células dendríticas quiescentes aún pueden presentar antígenos propios a células T, pero las consecuencias de que una célula T indiferenciada reconozca un antígeno propio en estas circunstancias son muerte celular o anergia inducida por activación. De este modo, cuando el sistema inmunitario innato no está activado, los antígenos presentados por células dendríticas pueden llevar a tolerancia de célula T más que a activación de la misma célula.

7-27 La mayor parte de las células B inmaduras que llegan al bazo tienen vida breve y necesitan citocinas y señales positivas por medio de los receptores de células T para su maduración y supervivencia

Cuando las células B salen de la médula ósea hacia la periferia, aún son inmaduras desde el punto de vista funcional; expresan cifras altas de sIgM, pero poca sIgD. Casi ninguna de estas células inmaduras sobrevive para convertirse en una célula B por completo madura que porta poca sIgM y cifras altas de sIgD. En la figura 7-39 se muestran los posibles destinos de estos linfocitos recién producidos que entran a la periferia. El gasto diario de nuevas células B desde la médula ósea es a grandes rasgos de 5 a 10% de la población total de ellas en el fondo común periférico de estado estable. El tamaño de este fondo común parece permanecer constante en animales no inmunizados y, así, el flujo de nuevas células B necesita equilibrarse mediante la eliminación de un número igual de células B periféricas; estas últimas por lo común son de vida prolongada y sólo 1 a 2% muere cada día. Casi todas las células B que mueren forman parte de las células B periféricas inmaduras de vida breve, de las cuales cada tres días muere más de 50%. El fracaso de casi todas las células B recién formadas para sobrevivir más días en la periferia parece deberse a la competencia entre células B periféricas por el acceso a los folículos en los tejidos linfoides periféricos. Si los linfocitos B inmaduros recién producidos no entran a un folículo, su paso por la periferia se suspende y finalmente mueren. El número limitado de folículos linfoides no da cabida a todas las células B generadas cada día y, de esta manera, hay competencia continua por el ingreso.

El folículo parece proporcionar señales necesarias para la supervivencia de células B, en particular el miembro de la familia del TNF, BAFF (que significa fac-

Propiedad	Células B-1	Células B-2 convencionales	Células B de la zona marginal
Cuándo se produce por vez primera	Feto	Después del nacimiento	Luego del nacimiento
Regiones N en uniones VDJ	Pocas	Extensas	Sí
Repertorio de región V	Restringido	Diverso	Restringido en parte
Localización primaria	Cavidades corporales (peritoneal, pleural)	Órganos linfoides secundarios	Bazo
Modo de renovación	Autorrenovación	Reemplazado desde médula ósea	Vida prolongada
Producción espontánea de inmunoglobulina	Alta	Baja	Baja
Isotipos secretados	IgM >> IgG	IgG > IgM	IgM > IgG
Respuesta a antígeno carbohidrato	Sí	Tal vez	Sí
Respuesta a antígeno proteínico	Quizá	Sí	Sí
Requerimiento de ayuda de célula T	No	Sí	A veces
Hipermutación somática	Baja a nula	Alta	?
Desarrollo de memoria	Poco o nulo	Sí	?

Fig. 7-40. Comparación de las propiedades de las células B-1, de las células B convencionales (células B-2) y de las células B de la zona marginal. Las células B-1 pueden desarrollarse en sitios poco comunes en el feto, como el epiplón, además del hígado; tales linfocitos predominan en el animal joven, aunque probablemente pueden producirse durante toda la vida. Al producirse principalmente durante la vida fetal y neonatal, sus secuencias de región variable reordenadas contienen pocos nucleótidos N. En cambio, las células B de la zona marginal se acumulan después del nacimiento y no alcanzan concentraciones máximas en el ratón sino hasta las ocho semanas de edad. Las células B-1 se consideran mejor un fondo común parcialmente activado que se renueva por sí solo de linfocitos que son seleccionados por antígenos propios y extraños omnipresentes. A causa de tal selección y quizá porque las células se producen en etapas tempranas de la vida, las células B-1 tienen un repertorio restringido de regiones variables y de especificidades de unión a antígenos. Las células B de la zona marginal también tienen un repertorio restringido que puede ser seleccionado por un grupo de antígenos similar a los que seleccionan las células B-1. Éstas parecen ser la principal población de células B en ciertas cavidades corporales, con mayor probabilidad por exposición en esos sitios a antígenos que impulsan la proliferación de células B-1. Las células B de la zona marginal permanecen en la zona marginal del bazo y no se cree que recirculen. La activación parcial de células B-1 conduce a la secreción de anticuerpos, principalmente IgM; las células B-1 contribuyen con gran parte de la IgM que circula en la sangre. La diversidad limitada del repertorio de células B-1 y de células B de la zona marginal, y la propensión de tales linfocitos a reaccionar con antígenos carbohidrato bacterianos comunes, sugiere que llevan a cabo una respuesta inmunitaria más primitiva, menos adaptativa, que las células B convencionales (células B-2). En este aspecto son comparables a las células T $\gamma:\delta$.

tor activador de células B que pertenece a la familia del TNF), secretado por varios tipos de célula, y su receptor BAFF-R, expresado por células B. Se ha mostrado que el par BAFF/BAFF-R tiene una función importante en la supervivencia de células B foliculares, porque los mutantes que carecen de BAFF-R tienen principalmente células B inmaduras y pocas células B periféricas de vida prolongada.

Las células B periféricas también incluyen células B de memoria, que se diferencian a partir de células B maduras luego de su primer encuentro con el antígeno; en el capítulo 10 se retoma la memoria de las células B. La competencia por la entrada a los folículos favorece a las células B maduras que ya se encuentran establecidas en el fondo común de células B periféricas de vida relativamente prolongada y estable. Las células B maduras han pasado por cambios fenotípicos que podrían hacer más fácil su acceso a los folículos; por ejemplo, expresan el receptor CXCR5 para el quimioatrayente CXCL13, que es expresado por células dendríticas foliculares (fig. 7-37). También tienen incremento de la expresión del componente correceptor de célula B CR2 (CD21), que afecta la capacidad de señalización de la célula B.

La señalización continua por medio de los receptores de células B también tiene una participación positiva en la maduración y la recirculación continua de células B periféricas. Un método ingenioso para desactivar dichos receptores en las células B maduras mediante deleción génica condicional mostró que para la supervivencia de las células B es necesaria la expresión continua de los receptores de las mismas. Los ratones que carecen de la tirosincinasa Syk, que participa en señalización por el receptor de células B (sección 6-12), no desarrollan células B maduras, aunque tienen células B inmaduras. Así, tal vez se requiera una señal transducida por Syk para la maduración final de células B, o para la supervivencia de células B maduras. Aun cuando cada receptor de células B tiene especificidad singular, esa emisión de señales no depende necesariamente de interacciones específicas para antígeno; por ejemplo, el receptor podría encargarse de señalizaciones "tónicas", en donde se genera una señal débil pero importante por medio

Inmunodeficiencia variable común

del montaje del complejo de receptor, y con poca frecuencia desencadena algunos o todos los eventos de señalización de flujo descendente.

7-28 Las células B-1 y las células B de la zona marginal son subtipos de células B distintos con especificidad de receptor de antígeno único

La especificidad del receptor tiene importancia en la conformación de los fondos comunes de célula B periféricos derivados de células B inmaduras que llegan al bazo. Esto se muestra con mayor claridad en la participación de los receptores de células B y los antígenos en la selección de dos subgrupos de células B que no residen en folículos de los mismos linfocitos: llamados **células B-1** o **células B CD5$^+$** y las células B de la zona marginal.

Las células B-1 son un subgrupo singular que comprende alrededor de 5% de las células B en ratones y seres humanos, y son la principal población en conejos. Las células B-1 expresan la proteína de superficie celular CD5, tienen cifras altas de sIgM pero bajas de sIgD, y se encuentran principalmente en el líquido de las cavidades peritoneal y pleural. Tales células aparecen por vez primera durante el desarrollo fetal (fig. 7-40) y se llaman células B-1 porque su desarrollo precede al de las células B convencionales que se ha comentado hasta ahora, y que se llaman **células B-2**. Está claro que la especificidad de antígeno influye sobre el destino de las células B-1, o de sus precursores, o de ambos, por cuanto ciertos autoantígenos y antígenos ambientales encontrados en la periferia impulsan la expansión y el mantenimiento de células B-1. Algunos de estos antígenos, como la fosfocolina, se encuentran sobre la superficie de bacterias que colonizan el intestino.

Hay cierto debate acerca del origen de las células B-1. Aún no se aclara si surgen como una línea distinta a partir de una célula precursora única, o se diferencian hacia el fenotipo B-1 a partir de una célula precursora que también podría dar lugar a células B-2. En ratones, el hígado fetal produce de manera principal células B-1, mientras que la médula ósea de adulto genera en forma predominante células B-2; esto se interpreta como apoyo para la hipótesis del precursor único. Sin embargo, el peso de las pruebas favorece la idea de que el compromiso al subgrupo B-1 o B-2 se debe a un paso de selección, más que a una diferencia de linaje distinta como la que hay entre células T γ:δ y α:β.

Las células B de la zona marginal, así llamadas porque residen en el seno marginal de la pulpa blanca en el bazo, son otro subgrupo singular de células B. Parecen ser células B maduras en reposo, aunque tienen un grupo de proteínas de superficie que difiere del que muestra la población folicular importante de células B. Por ejemplo, expresan cifras más bajas de CD23, una lectina tipo C, y cifras altas de la molécula del MHC de clase I CD1 (sección 5-19) y de dos receptores para el fragmento C3 del complemento, CR1 (CD35) y CR2 (CD21). Las células B de la zona marginal tienen especificidades de antígeno restringidas, con sesgo hacia antígenos ambientales y propios comunes, y tal vez estén adaptadas para proporcionar una respuesta rápida si esos antígenos entran al torrente sanguíneo. Quizá no requieran la ayuda de las células T para activarse. Desde los puntos de vista funcional y fenotípico, las células B de la zona marginal semejan células B-1; experimentos recientes sugieren que son seleccionadas de modo positivo por ciertos antígenos propios, de manera muy parecida a lo que sucede con las células B-1. Empero, difieren tanto en localización como en expresión de proteínas de superficie; por ejemplo, las células B de la zona marginal carecen de cifras altas de CD5.

Las funciones de las células B-1 y de las células B de la zona marginal se están esclareciendo. Sus ubicaciones sugieren una participación de las células B-1 en la defensa de las cavidades corporales, y de las células B de la zona marginal en la defensa contra agentes patógenos que penetran en el torrente sanguíneo. El repertorio de receptores restringido en ambos tipos de células parece equiparlas para una función en la fase temprana, no adaptativa, de una respuesta inmunitaria (sección 2-34). De hecho, los segmentos génicos V que se usan para codificar los receptores de células B-1 y células B de la zona marginal pudieron haber evolucionado por selección natural para reconocer antígenos bacterianos comunes, lo que les permite contribuir a las fases muy tempranas de la respuesta inmunitaria adaptativa. En la práctica, se encuentra que las células B-1 contribuyen poco a las respuestas inmunitarias adaptativas a casi todos los antígenos proteínicos, pero contribuyen fuertemente a algunas respuestas de anticuerpo contra antígenos carbohidrato. Más aún, una proporción grande de la IgM que normalmente circula en la sangre de ratones no inmunizados se deriva de células B-1. La existencia de estos **anticuerpos naturales**, que muestran reactividad cruzada alta y se unen con afinidad baja a antígenos microbianos y propios, apoya la opinión de que las células B-1 se activan en parte porque son seleccionadas para autorrenovación por antígenos propios y ambientales ubicuos.

7-29 La homeostasis de célula T en la periferia se regula por citocinas e interacciones con MHC propio

Cuando las células T han expresado sus receptores y correceptores, y madurado dentro del timo por casi otra semana, emigran hacia la periferia. A diferencia de las células B que emigran desde la médula ósea, sólo números relativamente pequeños de células T se exportan desde el timo, a grandes rasgos 1 a 2×10^6 por día en el ratón. En ausencia de infección, el tamaño y composición del fondo común periférico de células T indiferenciadas está regulado por mecanismos que lo mantienen en un tamaño constante a grandes rasgos, y compuesto de receptores de célula T diversos pero en potencia funcionales. Esos procesos reguladores se conocen como **homeostasia**. Tales mecanismos homeostáticos comprenden citocinas y señales recibidas por receptores de células T en respuesta a su interacción con moléculas del MHC propias.

Se ha mostrado en forma experimental la necesidad de la citocina IL-7 e interacciones con complejos de péptido propio:MHC propio para la supervivencia de células T en la periferia. Si éstas se transfieren desde su ambiente normal hacia receptores que carecen de moléculas del MHC, o que carecen de las moléculas del MHC “correctas” que originalmente seleccionaron a las células T, no sobreviven mucho tiempo. En cambio, si las células T se transfieren hacia receptores que tienen las moléculas del MHC correctas, sobreviven. El contacto con el complejo de péptido propio:MHC propio apropiado conforme circulan por órganos linfoides periféricos conduce a las células T indiferenciadas maduras a mostrar división celular poco frecuente. Este aumento lento del número de células T debe ser equilibrado por una pérdida lenta de las mismas, de modo que permanezca constante a grandes rasgos. Lo más probable es que esta pérdida ocurra entre las hijas de las células indiferenciadas en división.

¿Dónde encuentran las células de CD4 y CD8 indiferenciadas maduras a sus ligandos que seleccionan de manera positiva? Las evidencias actuales favorecen a las moléculas del MHC propias sobre células dendríticas residentes en las zonas de células T de tejidos linfoides periféricos. Tales células son similares a las dendríticas por cuanto migran hacia los ganglios linfáticos desde otros tejidos, pero carecen de potencial coestimulador suficiente para inducir activación completa de células T. Con todo, el estudio de la selección positiva periférica se encuentra en sus inicios, y aún no se tiene una imagen clara. Las células T de memoria también forman parte del fondo común de células T periférico; su regulación se retoma en el capítulo 10.

Resumen

La organización de los tejidos linfoides periféricos está controlada por proteínas de la familia del TNF y sus receptores (TNFR). La interacción entre células B que expresan linfotoxina, y células dendríticas foliculares que expresan el receptor TNFR-I genera señales necesarias para establecer la estructura normal del bazo y los ganglios linfáticos. Las señales de dirección de células B y T hacia distintas áreas de tejido linfoide comprenden atracción por quimocinas específicas. Los linfocitos B y T que sobreviven a la selección en la médula ósea y el timo se exportan hacia los órganos linfoides periféricos. La mayor parte de las células B recién formadas que emigran desde la médula ósea mueren poco después de su llegada a la periferia, lo que mantiene bastante constante el número de células B en la circulación. Un pequeño número madura y se convierte en células B indiferenciadas de vida más prolongada. Las células T salen del timo como células por completo maduras, y se producen en números menores que las células B. El destino de los linfocitos maduros en la periferia aún está controlado por sus receptores de antígeno. En ausencia de un encuentro con su antígeno extraño específico, los linfocitos indiferenciados necesitan alguna señalización tónica por medio de sus receptores de antígeno para que tengan supervivencia prolongada.

Las células T por lo general son de vida prolongada y se cree que se autorrenuevan con lentitud en los tejidos linfoides periféricos; se mantienen mediante contactos repetidos con complejos de péptido propio:MHC propio que pueden ser reconocidos por los receptores de células T pero que no causan activación de esta última, en combinación con las señales derivadas de IL-7. La evidencia para las señales de supervivencia mediadas por receptores es más clara para las células T, pero también parecen necesitarse para células B-1 y células B de la zona marginal, en cuyo caso tal vez promuevan la diferenciación, expansión y supervivencia, y más probablemente también para células B-2, en cuyo caso promueven la supervivencia sin expansión. El tejido linfoide, por el cual las células B deben circular para sobrevivir, parece proporcionar señales para su maduración y supervivencia. Se conocen algunos ligandos que seleccionan células B-1 y células B de la zona marginal, pero en general se desconocen los ligandos comprendidos en la selección de células B. Las distintas subpoblaciones minoritarias de linfocitos, como las células B-1, las células B de la zona marginal, las células T γ:δ, y las células T doble negativo con receptores α:β de diversidad muy limitada, tienen diferentes historias de desarrollo y propiedades funcionales en comparación con las células B-2 y las células T α:β convencionales, y probablemente estén reguladas de modo independiente de dichas poblaciones de células B y T mayoritarias.

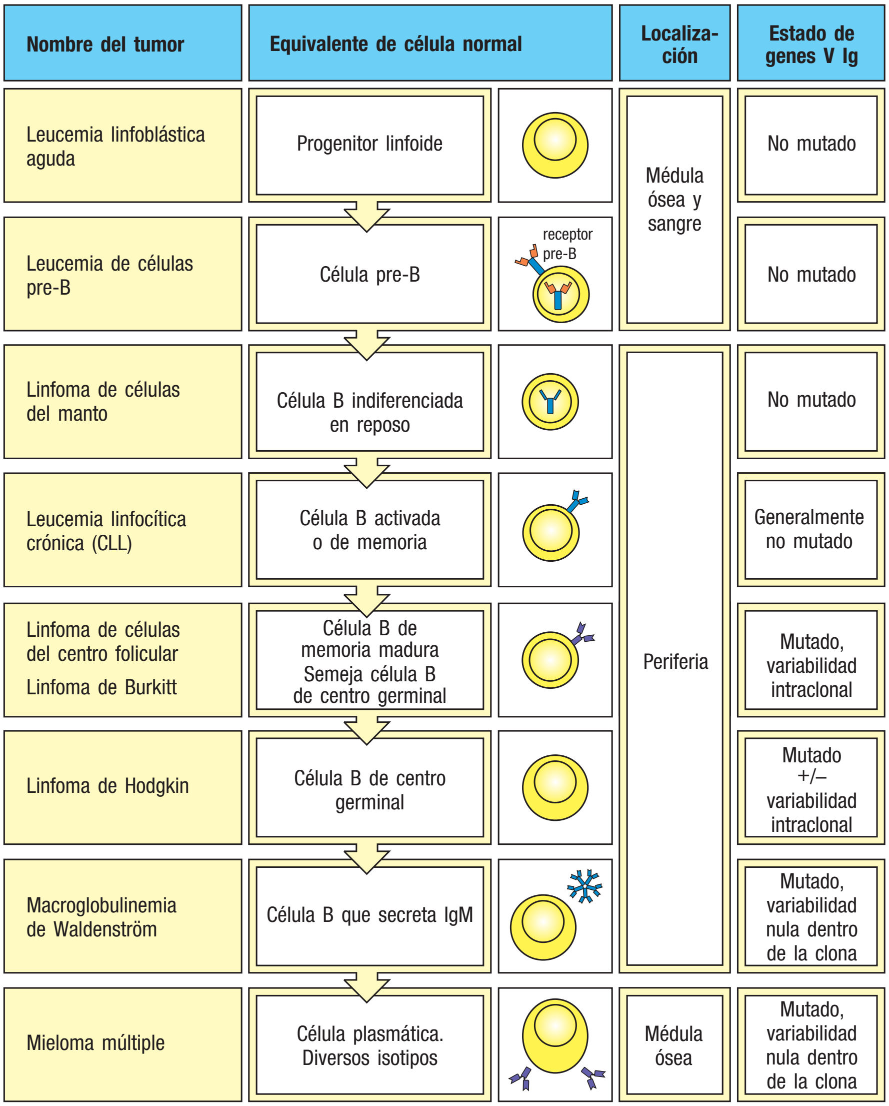
Tumores linfoides

Las células B o T individuales pueden presentar transformación neoplásica, y luego dar lugar a leucemias transportadas por la sangre o linfomas residentes en tejido. Las características de los diferentes tumores linfoides reflejan la etapa de desarrollo de la célula de la cual se derivan. Todos los tumores linfoides, salvo los derivados de células comprometidas muy tempranas, tienen reordenamientos génicos característicos que permiten su colocación en el linaje B o T. Dichos reordenamientos suelen acompañarse de translocaciones cromosómicas, a menudo entre un locus comprendido en la generación del receptor de antígeno y un protooncogén celular. En las tres secciones siguientes se presentan brevemente estos tumores y se describen algunas de sus propiedades básicas.

7-30 Los tumores de células B a menudo ocupan el mismo sitio que sus homólogas normales

Los tumores pueden retener muchas características del tipo de célula a partir del cual surgieron. Esto se ilustra con claridad por los tumores de células B. En seres humanos se han encontrado tumores que corresponden en esencia a todas las etapas del desarrollo de células B, desde las etapas más tempranas hasta los mielomas que representan brotes malignos de células plasmáticas (fig. 7-41). Además, cada tipo de tumor puede retener sus propiedades de señales de dirección características. De esta manera, un tumor que semeja células maduras, de centro germinal, o de memoria se dirige a folículos en ganglios linfáticos y el bazo, lo que da lugar a un **linfoma de células del centro folicular**, mientras que un tumor de células plasmáticas por lo general se dispersa hacia muchos sitios en la médula ósea, de modo muy parecido a lo que hacen las células plasmáticas normales, de

Mieloma múltiple



Nombre del tumor	Equivalente de célula normal		Localización	Estado de genes V Ig
Leucemia linfoblástica aguda	Progenitor linfoide		Médula ósea y sangre	No mutado
Leucemia de células pre-B	Célula pre-B	receptor pre-B		No mutado
Linfoma de células del manto	Célula B indiferenciada en reposo		Periferia	No mutado
Leucemia linfocítica crónica (CLL)	Célula B activada o de memoria			Generalmente no mutado
Linfoma de células del centro folicular Linfoma de Burkitt	Célula B de memoria madura Semeja célula B de centro germinal			Mutado, variabilidad intraclonal
Linfoma de Hodgkin	Célula B de centro germinal			Mutado +/– variabilidad intraclonal
Macroglobulinemia de Waldenström	Célula B que secreta IgM			Mutado, variabilidad nula dentro de la clona
Mieloma múltiple	Célula plasmática. Diversos isotipos		Médula ósea	Mutado, variabilidad nula dentro de la clona

Fig. 7-41. Los tumores de células B representan brotes clonales de las mismas en diversas etapas de desarrollo. Cada tipo de célula tumoral tiene un equivalente de célula B normal, se dirige hacia sitios similares, y tiene una conducta parecida a la de dicha célula. El tumor llamado mieloma múltiple está constituido por células que se parecen mucho a las células plasmáticas a partir de las cuales derivan; secretan inmunoglobulina y se encuentran de manera predominante en la médula ósea. El más enigmático de los tumores de células B se observa en la enfermedad de Hodgkin, que consta de dos fenotipos de células: una célula linfoide y una célula grande, de aspecto raro, conocida como una célula de Reed-Sternberg (RS). La célula de RS parece derivar de una célula B de centro germinal que tiene una expresión disminuida de inmunoglobulina de superficie, posiblemente por mutación somática. Antes se creía que la leucemia linfocítica crónica (CLL) derivaba del linaje B-1 porque expresa CD5, pero estudios del perfil de expresión génica recientes de la CLL sugieren que se asemeja a una célula B activada o de memoria. Muchos linfomas y mielomas pueden pasar por una fase linfoproliferativa preliminar, menos agresiva, y algunas proliferaciones linfáticas leves parecen ser benignas.

ahí el nombre clínico de **mieloma múltiple** (tumor de la médula ósea). Estas similitudes significan que a menudo es posible utilizar células tumorales, que están disponibles en grandes cantidades, para estudiar las moléculas de superficie celular y las vías de señalización de las cuales dependen las señales de dirección de linfocitos y otras funciones celulares.

La naturaleza clonal de los tumores de la línea B se ilustra con claridad por los reordenamientos génicos que codifican para inmunoglobulina idénticos encontrados en diferentes células de linfoma de un paciente en particular. Esto es útil para el diagnóstico clínico, porque las células tumorales pueden detectarse mediante valoraciones sensibles para estos reordenamientos homogéneos (fig. 7-42). De hecho, la presencia de reordenamientos en los loci de receptores de célula B es muy indicativa de que el origen del tumor son las células B, de la misma manera que los reordenamientos en los loci de receptores de células T indican que se originó a partir de estas células. Este método es útil en la tipificación de la leucemia linfoblástica aguda, una enfermedad maligna frecuente propia de la niñez. Casi todos éstos tienen reordenamientos de los loci de cadena pesada, pero no de los de cadena ligera, lo que indica que se originan a partir de una célula pre-B y es congruente con su fenotipo relativamente indiferenciado. Algunos también tienen cadenas ligeras reordenadas, y quizás surgieron a partir de un precursor un poco más desarrollado. En algunas leucemias linfoblásticas hay reordenamientos en los loci de receptores de células T y, así, no se originan a partir de células B.

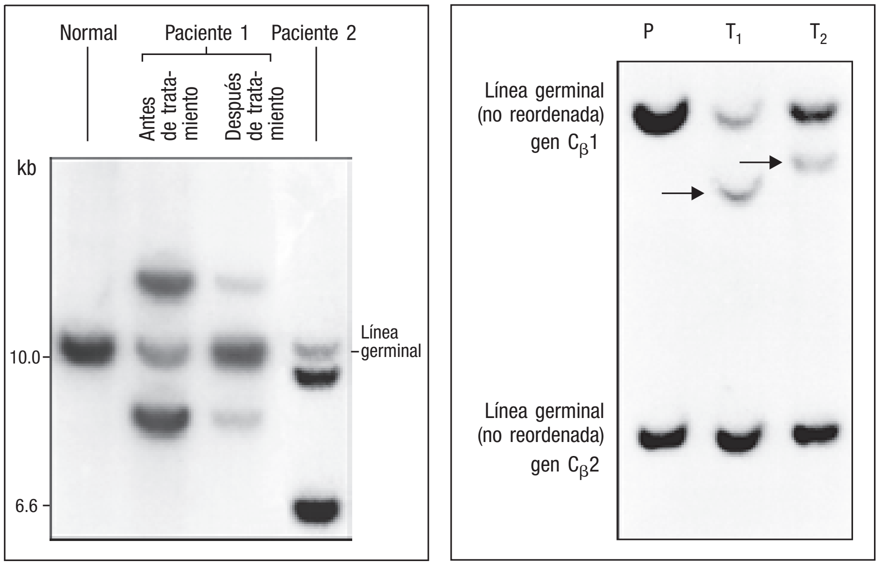
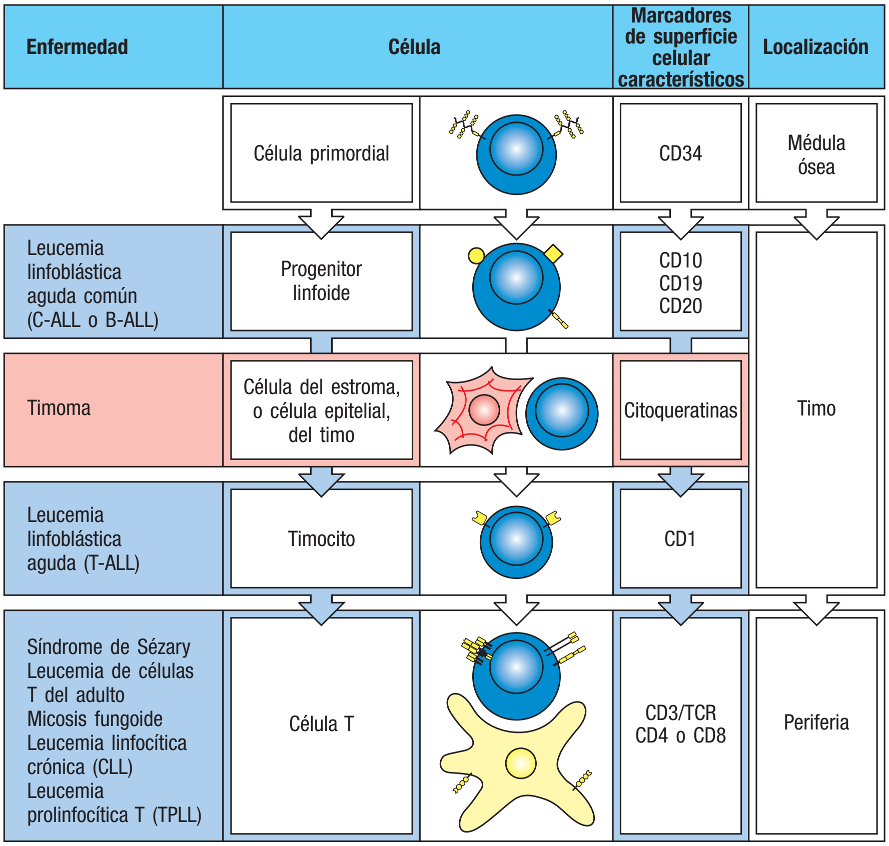


Fig. 7-42. Análisis clonal de tumores de células B y de células T. El análisis de DNA de células tumorales por medio de técnicas de hibridación de Southern permite detectar y monitorear enfermedades malignas. Panel izquierdo: análisis de tumor de células B. En una muestra de una persona sana (carril de la izquierda), los genes de inmunoglobulina están en la configuración de línea germinal en células no B, de modo que el producto de la digestión de su DNA por medio de una endonucleasa de restricción idónea origina un fragmento de DNA de línea germinal único cuando se explora con una sonda de región J de cadena pesada de inmunoglobulina (J_H). Las células B normales presentes en esta muestra hacen diversos reordenamientos de J_H, lo que produce una gama de "bandas" cada una tan tenue que es indetectable. En cambio, en muestras de pacientes con enfermedades malignas de células B (pacientes 1 y 2), en las cuales una célula única ha originado todas las células tumorales en la muestra, se observan dos bandas adicionales con la sonda J_H. Éstas son características del tumor de cada paciente y se producen por el reordenamiento de ambos alelos del gen J_H en las células tumorales originales. La intensidad de las bandas comparada con la de la banda de la línea germinal indica la abundancia de células tumorales en la muestra. Después de la administración de tratamiento antitumoral (paciente 1), puede observarse una disminución de la intensidad de las bandas específicas de tumor. kb, kilobases. Panel derecho: Los eventos de reordenamiento singulares en cada célula T pueden usarse de manera similar para identificar tumores de células T mediante hibridación de Southern. La sonda usada en este caso fue para las regiones constantes de cadena β ($C_\beta1$ y $C_\beta2$) de los receptores de células T. El DNA de una placenta (P), un tejido en el cual los genes que codifican receptores de células T no están reordenados, muestra una banda prominente para cada región. El DNA de linfocitos de sangre periférica de dos pacientes que presentan tumores de células T (T_1 y T_2) origina bandas adicionales que corresponden a reordenamientos específicos (flechas), presentes en un gran número de células (el tumor). Al igual que con las células B, no pueden observarse bandas derivadas de genes reordenados en células T normales también presentes en las muestras de los pacientes, porque no hay una banda reordenada en la concentración suficiente como para que se detecte en esta valoración. Panel izquierdo: fotografía cortesía de T.J. Vulliamy y L. Luzzatto. Panel derecho: fotografía cortesía de T. Diss.

De modo similar, el estado de reordenamiento génico ayudó a identificar el origen de una clase de tumores conocido como **enfermedad de Hodgkin**. Se creía que la célula de aspecto raro característica de la enfermedad de Hodgkin, conocida como célula de **Reed-Sternberg (RS)** se originaba de células T o dendríticas. El análisis de DNA mostró que estas células tienen genes que codifican para inmunoglobulina reordenados, que las clasifica como brotes de una célula B única. Se desconoce de qué manera la célula B originalmente transformada cambia de forma para convertirse en una célula de RS. Curiosamente, en la enfermedad de Hodgkin, las células de RS a veces son una población minoritaria; las células circundantes más numerosas por lo general son T y B policlonales que tal vez están reaccionando a las células de RS o a un factor soluble que secretan. Una de las razones por las cuales el origen de las células de RS no estuvo claro es que casi siempre carecen de inmunoglobulina de superficie. Ahora se sabe que en muchos casos la razón de la pérdida de esta última es una mutación somática que desactiva uno de los genes que codifican para la región V de inmunoglobulina.

Los genes que codifican para inmunoglobulina en un tumor de células B contienen mutaciones somáticas que proporcionan información importante sobre su origen. Los genes V mutados sugieren que la célula de origen pasó por una reacción de centro germinal. En las leucemias de células pre-B y en casi todas las **leucemias linfocíticas crónicas (CLL)** no hay mutaciones. En cambio, las células de linfoma folicular o **linfoma de Burkitt**, que surgen a partir de células B de centro germinal, expresan genes V mutados. Si se efectúa secuenciación de los genes V de diferentes líneas de linfoma de estos tipos provenientes del mismo paciente, se observan variaciones menores (variaciones intraclonales) porque la hipermutación somática puede continuar en las células tumorales. Los tumores de células B en etapa más tardía, como los mielomas múltiples, contienen genes mutados pero no muestran variación intraclonal, porque más tarde en el desarrollo de células B la hipermutación somática ha cesado. Se debe tener precaución al generalizar a partir del estado en cuanto a mutación somática de genes que codifican para inmunoglobulina, porque no está claro por completo que la mutación se restringe a centros germinales, y las células de memoria pueden pasar por una reacción de centro germinal, y no adquirir mutaciones somáticas.

El análisis de expresión génica basado en microarreglo de DNA permitió la descripción integral y la comparación de los genes que se expresan en células tumorales y en células normales (Apéndice I, sección A-35). Este método proporcionó información sobre el modo en que los tumores se relacionan con los tejidos normales, y permite clasificación e información más precisas acerca de los aspectos biológicos de las células tumorales. Tal investigación confirmó clasificaciones previas basadas en modelos de señales de dirección, y permite subdivisión de



Enfermedad	Célula		Marcadores de superficie celular característicos	Localización
	Célula primordial		CD34	Médula ósea
Leucemia linfoblástica aguda común (C-ALL o B-ALL)	Progenitor linfoide		CD10 CD19 CD20	Timo
Timoma	Célula del estroma, o célula epitelial, del timo		Citoqueratinas	
Leucemia linfoblástica aguda (T-ALL)	Timocito		CD1	
Síndrome de Sézary Leucemia de células T del adulto Micosis fungoide Leucemia linfocítica crónica (CLL) Leucemia prolinfocítica T (TPLL)	Célula T		CD3/TCR CD4 o CD8	Periferia

Fig.7-43. Los tumores de células T representan brotes monoclonales de poblaciones de células normales. Cada tumor de células T distinto tiene un equivalente normal y retiene muchas de las propiedades de la célula a partir de la cual se desarrolla. No obstante, los tumores de células T carecen de los intermediarios en la vía de desarrollo de tales linfocitos. Algunos de estos tumores representan un brote masivo de un tipo de célula raro. Por ejemplo, la leucemia linfoblástica aguda deriva de la célula progenitora linfoide. También se incluye un tumor relacionado con células T. Los timomas derivan de células del estroma o epiteliales del timo. También se muestran algunos marcadores de superficie celular característicos para cada etapa. Por ejemplo, CD10 (antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común o CALLA) se usa como un marcador para leucemia linfoblástica aguda común. Nótese que las células de leucemia linfocítica crónica (CLL) de células T expresan CD8, mientras que los otros tumores enlistados expresan CD4. La leucemia de células T del adulto la provoca el retrovirus HTLV-1.

tipos de tumor. Por ejemplo, el linfoma no Hodgkin difuso puede subdividirse en grupos que semejan células B activadas o células B de centro germinal. Esto puede tener importancia pronóstica, puesto que los tumores que semejan células de centro germinal muestran una respuesta mejor al tratamiento. El análisis de CLL mediante establecimiento de perfil de expresión génica es en particular revelador. Dado que estos tumores expresan CD5 y típicamente carecen de mutaciones somáticas, durante muchos años se creyó que se originaban a partir de un precursor de célula B-1 (sección 7-28). Aun así, el análisis de expresión génica reveló poca semejanza con las células B CD5; en lugar de esto sugirió una relación con una célula B en reposo, posiblemente una célula B de tipo memoria, lo que concuerda con el hecho de que en algunas CLL hay mutaciones somáticas. Las CLL con y sin mutación expresan casi todos los mismos genes, con la excepción de un subgrupo singular de genes expresado por las CLL con mutación, que puede ser la causa de su pronóstico benigno.

7-31 Los tumores de células T corresponden a un número pequeño de etapas del desarrollo de dichas células

Se han identificado tumores de células de la línea T pero, a diferencia de los de células B, en seres humanos se han identificado pocos que correspondan a etapas intermedias en el desarrollo de células T. En lugar de eso, los tumores semejan células T maduras o, como en la **leucemia linfoblástica aguda**, el tipo más temprano de progenitor linfoide (fig. 7-43). Una razón posible de la rareza de tumores que corresponden a etapas intermedias es que las células T inmaduras están programadas para morir a menos que se rescaten dentro de un intervalo de tiempo muy estrecho por selección positiva (sección 7-14). Los timocitos podrían simplemente no permanecer suficiente tiempo en las etapas intermedias de su desarrollo como para dar una oportunidad a su transformación maligna. De esta manera,

Linfoma de células T

sólo se observan con frecuencia como tumores las células T que se transforman a etapas más tempranas o después de que la célula ha madurado.

Como sucede con las células B, la conducta de tumores de células T maduras proporciona información acerca de diferentes aspectos de las propiedades biológicas de las células T, y viceversa. Por ejemplo, los **linfomas de células T cutáneos**, que se dirigen a la piel y proliferan en forma lenta, son brotes clonales de una célula T CD4 que, cuando se activa, se dirige a la piel. Un tumor del estroma tímico, llamado **timoma**, a menudo está presente en ciertos tipos de enfermedad autoinmunitaria, y la eliminación de estos tumores suele aminorar la enfermedad. Se desconocen las razones de esto.

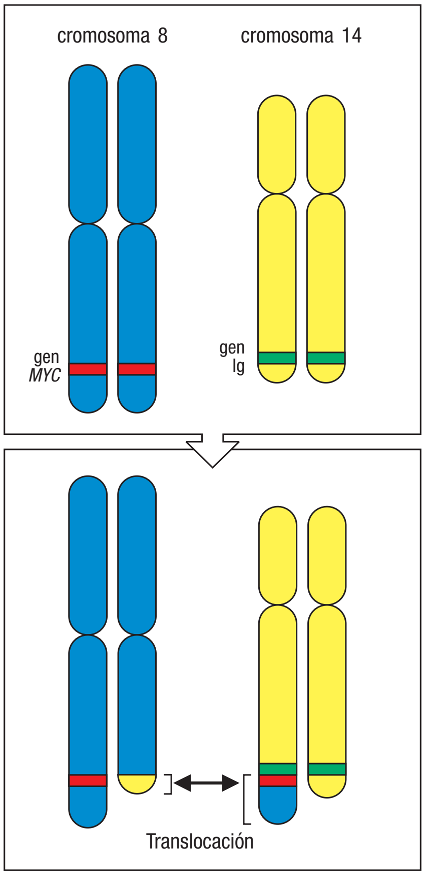


Fig. 7-44. En algunos tumores linfoides se encuentran reordenamientos cromosómicos específicos. Los reordenamientos cromosómicos que unen uno de los genes de inmunoglobulina a un oncogén celular pueden causar la expresión aberrante del oncogén por la proximidad a las secuencias reguladoras de inmunoglobulina. Dichos reordenamientos a menudo se relacionan con tumores de células B. En el ejemplo mostrado, característico del linfoma de Burkitt, la translocación del oncogén *MYC* del cromosoma 8 (panel superior) al locus de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14 (panel inferior) causa la expresión desregulada de *MYC* y el crecimiento sin control de la célula B. El gen de inmunoglobulina ubicado en el cromosoma 14 normal por lo general está reordenado de modo productivo y los tumores que se producen por esas translocaciones a menudo tienen un fenotipo de célula B madura y expresan inmunoglobulina.

7-32 Los linfomas de células B a menudo portan translocaciones cromosómicas que unen loci de inmunoglobulina a genes que regulan el crecimiento celular

La acumulación no regulada de células de una clona única, que es la característica más notoria de los tumores, se origina por mutaciones que liberan a la célula fundadora de las restricciones normales sobre su crecimiento, o que evitan su muerte programada normal. En tumores de células B la alteración de los controles homeostáticos celulares normales a menudo se relaciona con un reordenamiento aberrante génico que codifica inmunoglobulina, en el cual uno de los loci de inmunoglobulina se une a un gen en otro cromosoma. Esta fusión genética con otro cromosoma se conoce como **translocación**, y en tumores de células B se encuentran translocaciones que alteran la expresión y la función génicas importantes para controlar el crecimiento celular. Los genes celulares que causan cáncer cuando se altera su función o expresión se denominan **oncogenes**.

Las translocaciones dan lugar a anomalías cromosómicas que son visibles al microscopio durante la metafase. En diferentes tumores de células B se observan translocaciones características, y reflejan la participación de un oncogén particular en cada tipo de tumor. Las translocaciones características que afectan los loci de receptores de células T también se ven en tumores de célula T. Los loci de inmunoglobulina y de receptores de células T son sitios donde ocurren roturas de DNA bicatenario durante el reordenamiento génico, y durante el cambio de clase e hipermutación somática en células B, de modo que no sorprende que sean sitios en especial probables de translocación cromosómica.

El análisis de anomalías cromosómicas ha revelado mucho acerca de la regulación del crecimiento de células B y la alteración del control del crecimiento en células tumorales. En las células de linfoma de Burkitt, el oncogén *MYC* en el cromosoma 8 se recombina con un locus de inmunoglobulina por translocaciones que comprenden el cromosoma 14 (cadena pesada) (fig. 7-44), el cromosoma 2 (cadena ligera κ) o el cromosoma 22 (cadena ligera λ). Se sabe que la proteína Myc participa en el control del ciclo celular en células normales. La translocación desregula la expresión de la proteína Myc, lo que causa incremento de la proliferación de células B, aunque también se necesitan otras mutaciones en otros lugares del genoma antes de que sobrevenga un tumor de dichas células.

Otros tumores de células B, en particular linfomas foliculares, portan una translocación cromosómica de genes que codifican para inmunoglobulina hacia el oncogén *bcl-2,* lo que aumenta la producción de proteína Bcl-2. Esta última evita la apoptosis en células de la línea B (sección 6-26), de manera que su expresión anormal permite que algunas células B sobrevivan y se acumulen más allá de su lapso de vida normal. Durante este tiempo, pueden ocurrir más cambios genéticos que llevan a transformación maligna. Las pruebas de que el reordenamiento de Bcl-2 y la expresión excesiva consiguiente pueden promover linfoma provienen de ratones que portan un transgén *bcl-2* con expresión constitutiva excesiva. Tales ratones tienden a presentar linfomas de células B en etapas avanzadas de la vida. De modo similar, el gen *bcl-6* suele estar reordenado en linfomas difusos de células B grandes, y se cree que tiene una participación causal en la transformación de estas células.

Resumen

Muy rara vez, una célula B o T individual sufre mutación y da lugar a una leucemia o un linfoma. Diferentes tumores linfoides pueden mostrar propiedades que reflejan la etapa de la célula a partir de la cual se derivan, como el modelo de crecimiento y la localización. Casi todos los tumores linfoides, excepto los derivados de células no comprometidas muy tempranas, muestran reordenamientos génicos característicos que indican que se derivan de un precursor de la línea B o T. Estos reordenamientos suelen acompañarse de translocaciones cromosómicas, a menudo entre un locus comprendido en la generación del receptor de antígeno y un protooncogén celular, como el locus de inmunoglobulina y el oncogén *MYC*. El análisis detallado de expresión génica de estos tumores está revelando sus orígenes, así como los genes clave comprendidos en la transformación maligna. Esos estudios ya están ayudando al diagnóstico, y es probable que lleven a terapias específicas.

Resumen del capítulo 7

En este capítulo se describió la formación de los linajes de células B y T a partir de un progenitor linfoide primitivo. Los reordenamientos génicos somáticos, que generan el muy diverso repertorio de receptores de antígeno (inmunoglobulina para células B y el receptores de células T para células T) ocurren durante las etapas tempranas del desarrollo de células T y B desde un progenitor linfoide común derivado de la médula ósea. El desarrollo de células B de mamíferos tiene lugar en el hígado fetal, y luego del nacimiento en la médula ósea; las células T también se originan en la médula ósea, pero la mayor parte de su desarrollo ocurre en el timo. Gran parte de la maquinaria de recombinación somática, incluso las proteínas RAG que son una parte esencial de la V(D)J recombinasa, es común a ambas. También es común a células B y T el hecho de que el reordenamiento génico procede de manera sucesiva en cada locus génico, empezando con loci que contienen genes D. El primer paso en el desarrollo de célula B es el reordenamiento del locus de cadena pesada de inmunoglobulina, y para células T la cadena β. En cada caso, sólo se permite que la célula en desarrollo proceda a la siguiente etapa de desarrollo si el reordenamiento ha producido una secuencia en cuadro que puede traducirse hacia una proteína expresada sobre la superficie celular: sea el receptor de célula pre-B o el receptor de célula pre-T. Las células que no generan reordenamientos exitosos para ambas cadenas de receptor mueren por apoptosis. El curso del desarrollo convencional de células B se resume en la figura 7-45, y el de las células T α:β en la figura 7-46.

Una vez que un receptor de antígeno funcional se encuentra sobre la superficie celular, el linfocito se prueba de dos modos. La selección positiva efectúa pruebas respecto a la utilidad potencial del receptor de antígeno, mientras que la selección negativa elimina del repertorio de linfocitos células que reaccionan con un antígeno propio, lo cual lo hace tolerante a los antígenos del cuerpo. La selección positiva tiene importancia particular para células T, porque asegura que sólo seguirán madurando las que portan receptores de célula T que pueden reconocer antígeno en combinación con moléculas del MHC propias. La selección positiva también coordina la elección de expresión de correceptor. CD4 se expresa por células T que albergan receptores restringidos por MHC de clase II, y CD8 por células que albergan receptores restringidos por MHC de clase I. Esto asegura el uso óptimo de estos receptores en respuestas a agentes patógenos. Para células B, la selección positiva parece ocurrir en la transición final desde células B inmaduras hacia maduras, lo que sucede en tejidos linfoides periféricos. La tolerancia se impone en diferentes etapas de principio a fin del desarrollo de células B y T, asimismo, la selección positiva parece representar un proceso continuo.

Las células B y T que sobreviven al desarrollo en los órganos linfoides centrales emigran hacia la periferia, donde son dirigidas por señalización para ocupar sitios específicos. La organización de los órganos linfoides periféricos, como el

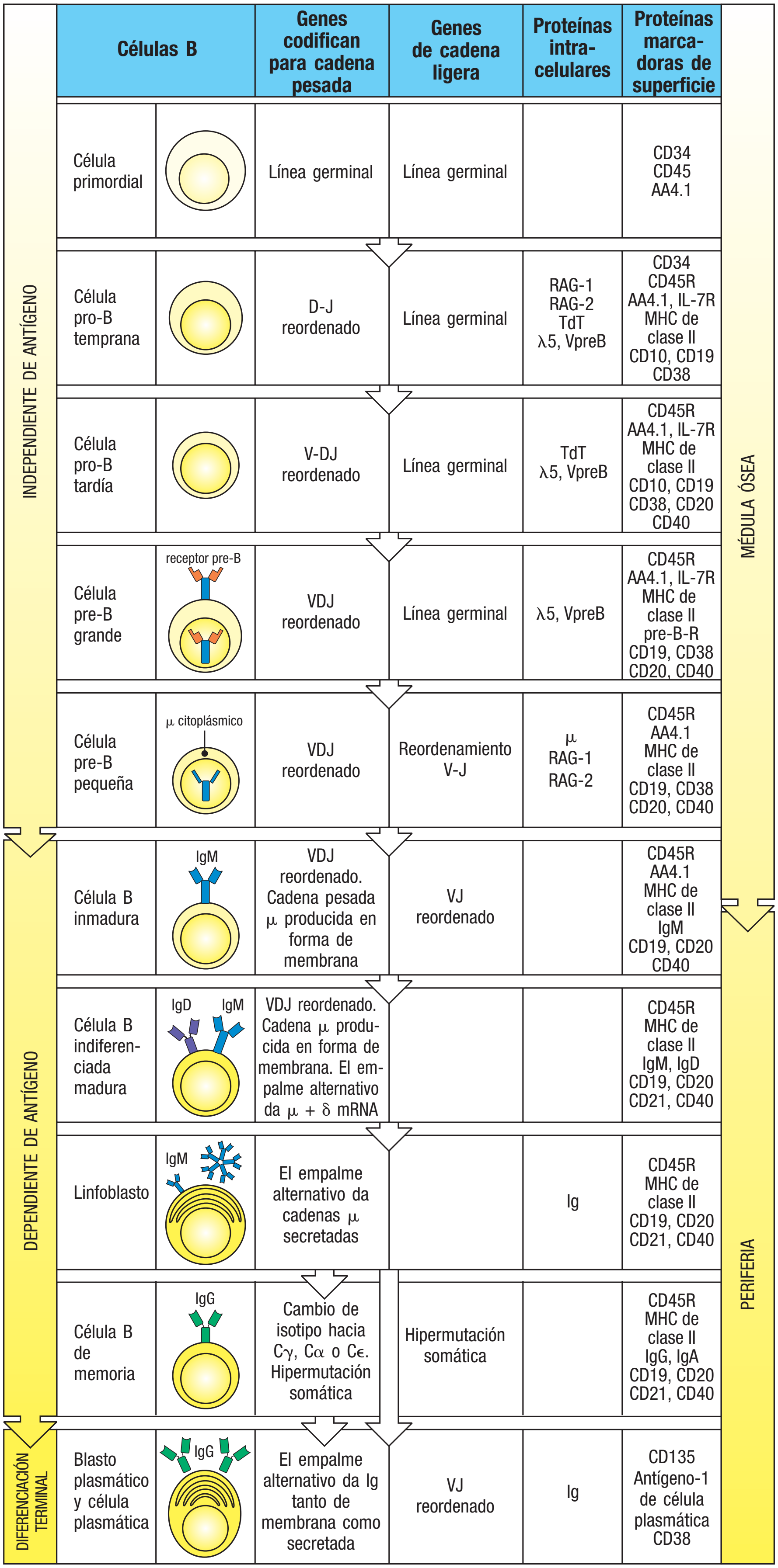
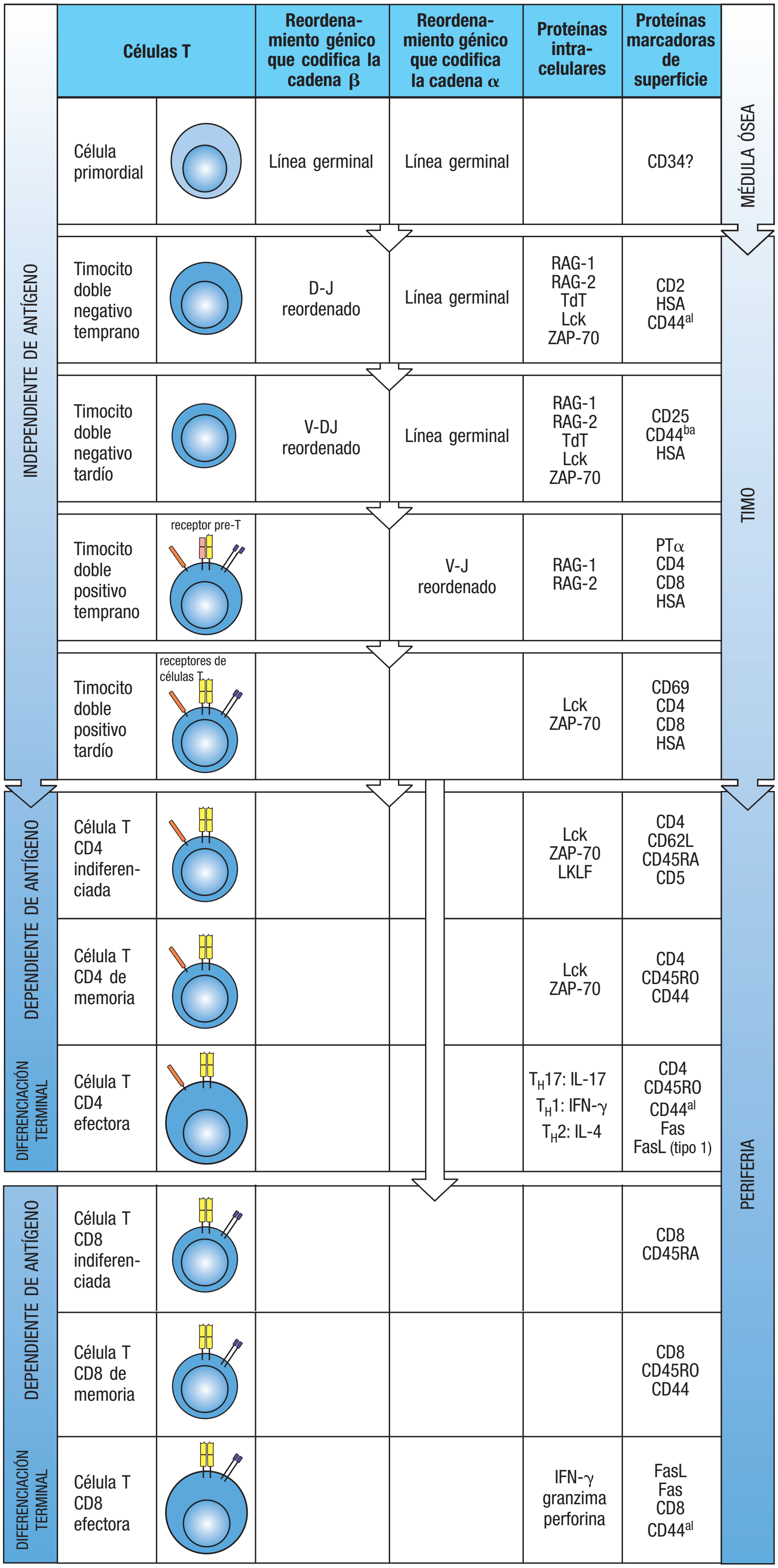


Fig. 7-45. Resumen del desarrollo de células humanas del linaje B convencionales. El estado de los genes de inmunoglobulina y la expresión de algunas proteínas intracelulares esenciales y de algunas moléculas de superficie celular, se muestran en etapas sucesivas del desarrollo de células B-2. Los genes de inmunoglobulina experimentan más cambios durante la diferenciación de células B impulsada por antígenos, como cambio de clase e hipermutación somática (cap. 4), que son evidentes en las inmunoglobulinas producidas por células de memoria y células plasmáticas. Estas etapas dependientes de antígeno se describen con mayor detalle en el capítulo 9.

	Células B		Genes codifican para cadena pesada	Genes de cadena ligera	Proteínas intra-celulares	Proteínas marca-doras de superficie	
INDEPENDIENTE DE ANTÍGENO	Célula primordial		Línea germinal	Línea germinal		CD34 CD45 AA4.1	MÉDULA ÓSEA
	Célula pro-B temprana		D-J reordenado	Línea germinal	RAG-1 RAG-2 TdT λ5, VpreB	CD34 CD45R AA4.1, IL-7R MHC de clase II CD10, CD19 CD38	
	Célula pro-B tardía		V-DJ reordenado	Línea germinal	TdT λ5, VpreB	CD45R AA4.1, IL-7R MHC de clase II CD10, CD19 CD38, CD20 CD40	
	Célula pre-B grande	receptor pre-B	VDJ reordenado	Línea germinal	λ5, VpreB	CD45R AA4.1, IL-7R MHC de clase II pre-B-R CD19, CD38 CD20, CD40	
	Célula pre-B pequeña	μ citoplásmico	VDJ reordenado	Reordenamiento V-J	μ RAG-1 RAG-2	CD45R AA4.1 MHC de clase II CD19, CD38 CD20, CD40	
DEPENDIENTE DE ANTÍGENO	Célula B inmadura	IgM	VDJ reordenado. Cadena pesada μ producida en forma de membrana	VJ reordenado		CD45R AA4.1 MHC de clase II IgM CD19, CD20 CD40	
	Célula B indiferenciada madura	IgD IgM	VDJ reordenado. Cadena μ producida en forma de membrana. El empalme alternativo da μ + δ mRNA			CD45R MHC de clase II IgM, IgD CD19, CD20 CD21, CD40	PERIFERIA
	Linfoblasto	IgM	El empalme alternativo da cadenas μ secretadas		Ig	CD45R MHC de clase II CD19, CD20 CD21, CD40	
	Célula B de memoria	IgG	Cambio de isotipo hacia Cγ, Cα o Cϵ. Hipermutación somática	Hipermutación somática		CD45R MHC de clase II IgG, IgA CD19, CD20 CD21, CD40	
DIFERENCIACIÓN TERMINAL	Blasto plasmático y célula plasmática	IgG	El empalme alternativo da Ig tanto de membrana como secretada	VJ reordenado	Ig	CD135 Antígeno-1 de célula plasmática CD38	



	Células T	Reordenamiento génico que codifica la cadena β	Reordenamiento génico que codifica la cadena α	Proteínas intracelulares	Proteínas marcadoras de superficie	
INDEPENDIENTE DE ANTÍGENO	Célula primordial	Línea germinal	Línea germinal		CD34?	MÉDULA ÓSEA
	Timocito doble negativo temprano	D-J reordenado	Línea germinal	RAG-1 RAG-2 TdT Lck ZAP-70	CD2 HSA $CD44^{al}$	TIMO
	Timocito doble negativo tardío	V-DJ reordenado	Línea germinal	RAG-1 RAG-2 TdT Lck ZAP-70	CD25 $CD44^{ba}$ HSA	
	Timocito doble positivo temprano		V-J reordenado	RAG-1 RAG-2	PTα CD4 CD8 HSA	
	Timocito doble positivo tardío			Lck ZAP-70	CD69 CD4 CD8 HSA	
DEPENDIENTE DE ANTÍGENO	Célula T CD4 indiferenciada			Lck ZAP-70 LKLF	CD4 CD62L CD45RA CD5	PERIFERIA
	Célula T CD4 de memoria			Lck ZAP-70	CD4 CD45RO CD44	
DIFERENCIACIÓN TERMINAL	Célula T CD4 efectora			T_H17: IL-17 T_H1: IFN-γ T_H2: IL-4	CD4 CD45RO $CD44^{al}$ Fas FasL (tipo 1)	
DEPENDIENTE DE ANTÍGENO	Célula T CD8 indiferenciada				CD8 CD45RA	
	Célula T CD8 de memoria				CD8 CD45RO CD44	
DIFERENCIACIÓN TERMINAL	Célula T CD8 efectora			IFN-γ granzima perforina	FasL Fas CD8 $CD44^{al}$	

Fig. 7-46. Resumen del desarrollo de células T α:β humanas. El estado de los genes de receptores de células T y la expresión de algunas proteínas intracelulares esenciales y de algunas moléculas de superficie celular, se muestran en etapas sucesivas del desarrollo de células T α:β. Nótese que debido a que los genes de receptores de células T no sufren cambios adicionales durante el desarrollo impulsado por antígenos, sólo están indicadas las fases durante las cuales experimentan reordenamiento de manera activa en el timo. Las fases dependientes de antígeno de células CD4 y CD8 se describen por separado, y se detallan en el capítulo 8.

bazo y los ganglios linfáticos, comprende interacciones entre células que expresan proteínas de la familia del TNF y TNFR. La dirección de células B y T por medio de señales hacia diferentes partes de estos tejidos periféricos comprende su expresión de distintos receptores de quimiocina y la secreción de quimiocinas específicas por diversos elementos del estroma. La maduración y supervivencia de linfocitos B y T en estos tejidos periféricos comprende otros factores específicos. Las células B reciben señales de supervivencia en el folículo mediante la interacción con BAFF. Las células T indiferenciadas requieren las citocinas IL-7 e IL-15 para supervivencia y proliferación homeostática, junto con señales recibidas por medio de los receptores de células T que interactúan con moléculas del MHC propias. Las células B de memoria se hacen independientes de interacciones con MHC propio.

En ocasiones, las células B y T sufren transformación maligna, lo que da lugar a tumores que han escapado a los controles de crecimiento normales, mientras que retienen la mayor parte de las características de la célula original, incluso su modelo de señales de dirección característico. Tales tumores a menudo portan translocaciones que afectan los loci de receptor de antígeno y otros genes que están íntimamente comprendidos en la regulación del crecimiento de linfocitos o de la muerte celular; así, dichas translocaciones proporcionan información acerca de los genes y las proteínas que regulan la homeostasis de linfocito. El análisis de expresión génico ofrece información poderosa e integral acerca de los orígenes de los tumores de linfocitos, así como sobre los orígenes de muchos tumores de origen no linfoide.

Preguntas

7-1 *El desarrollo de células B en la médula ósea comparte muchas características con el desarrollo de células T en el timo. a) ¿Cuáles son los dos objetivos principales del desarrollo de linfocitos? b) Comente los pasos ordenados de reordenamiento de receptor en células B y T, trazando los paralelos entre los dos tipos de células. c) ¿Cuál es la función del receptor de célula pre-B y del receptor de célula pre-T? d) ¿Por qué las células T se desarrollan en el timo y las células B lo hacen en la médula ósea?*

7-2 *El desarrollo de linfocitos es notable por las enormes pérdidas de células en varios pasos. a) ¿Cuáles son las principales razones por las cuales los linfocitos mueren sin progresar más allá de la etapa de célula pre-T o pre-B? b) ¿Cuál es la principal razón por la cual los linfocitos mueren después de alcanzar la etapa inmadura de expresión de un TCR o un BCR completo?*

7-3 *Comente el proceso de selección positiva de células T en el timo. a) ¿Dónde tiene lugar? b) ¿Cuáles son los ligandos? c) ¿En qué etapa durante el desarrollo de célula B ocurre selección positiva? d) Describa cómo ocurre la elección entre expresión del correceptor —CD4 o CD8— e identifique cualquier regulador conocido de este proceso.*

7-4 *Los tejidos linfoides periféricos se organizan mediante comunicación entre varias clases de células y varias clases de interacciones con receptor. a) ¿Qué familias de moléculas son trascendentales para la organización apropiada de tejidos linfoides periféricos? b) ¿Cuáles son importantes para organizar las zonas de células B? c) ¿Cuáles son importantes para organizar la zona de células T?*

7-5 *Hay tres subgrupos de células B: foliculares, de la zona marginal y B-1. Compare su desarrollo y sus funciones, cubriendo al menos cinco categorías diferentes.*

7-6 *¿Qué significa la presencia o ausencia de hipermutaciones somáticas en regiones V de inmunoglobulina de tumores de la línea B acerca del origen de las células neoplásicas?*

Referencias generales

Casali, P., and Silberstein, L.E.S. (eds): *Immunoglobulin Gene Expression in Development and Disease.* New York, New York Academy of Sciences, 1995.

Loffert, D., Schaal, S., Ehlich, A., Hardy, R.R., Zou, Y.R., Muller, W., and Rajewsky, K.: **Early B-cell development in the mouse—insights from mutations introduced by gene targeting.** *Immunol. Rev.* 1994, **137**:135–153.

Melchers, F., ten Boekel, E., Seidl, T., Kong, X.C., Yamagami, T., Onishi, K., Shimizu, T., Rolink, A.G., and Andersson, J.: **Repertoire selection by pre-B-cell receptors and B-cell receptors, and genetic control of B-cell development from immature to mature B cells.** *Immunol. Rev.* 2000, **175**:33–46.

Starr, T.K., Jameson, S.C., and Hogquist, K.A.: **Positive and negative selection of T cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:139–176.

von Boehmer, H.: **The developmental biology of T lymphocytes.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **6**:309–326.

Referencias de sección

7-1 Los linfocitos se derivan de células primordiales hematopoyéticas en la médula ósea

Akashi, K., Kondo, M., Cheshier, S., Shizuru, J., Gandy, K., Domen, J., Mebius, R., Traver, D., and Weissman, I.L.: **Lymphoid development from stem cells and the common lymphocyte progenitors.** *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1999, **64**:1–12.

Bhandoola, A., and Sambandam, A.: **From stem cell to T cell: one route or many?** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:117–126.

Funk, P.E., Kincade, P.W., and Witte, P.L.: **Native associations of early hematopoietic stem-cells and stromal cells isolated in bone-marrow cell aggregates.** *Blood* 1994, **83**:361–369.

Jacobsen, K., Kravitz, J., Kincade, P.W., and Osmond, D.G.: **Adhesion receptors on bone-marrow stromal cells—in vivo expression of vascular cell adhesion molecule-1 by reticular cells and sinusoidal endothelium in normal and γ-irradiated mice.** *Blood* 1996, **87**:73–82.

Nagasawa, T., Hirota, S., Tachibana, V., Takakura, N., Nishikawa, S., Kitamura, Y., Yoshida, V., Kikutani, H., and Kishimoto, T.: **Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1.** *Nature* 1996, **382**:635–638.

Singh, H., Medina, K.L., and Pongubala, J.M.: **Contingent gene regulatory networks and B cell fate specification.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:4949–4953.

7-2 El desarrollo de células B empieza por reordenamiento del locus de cadena pesada

Allman, D., Li, J., and Hardy, R.R.: **Commitment to the B lymphoid lineage occurs before DH-JH recombination.** *J. Exp. Med.* 1999, **189**:735–740.

Allman, D., Lindsley, R.C., DeMuth, W., Rudd, K., Shinton, S.A., and Hardy, R.R.: **Resolution of three nonproliferative immature splenic B cell subsets reveals multiple selection points during peripheral B cell maturation.** *J. Immunol.* 2001, **167**:6834–6840.

Ehrlich, A., and Kuppers, R.: **Analysis of immunoglobulin gene rearrangements in single B cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:281–284.

Hardy, R.R., Carmack, C.E., Shinton, S.A., Kemp, J.D., and Hayakawa, K.: **Resolution and characterization of pro-B and pre-pro-B cell stages in normal mouse bone marrow.** *J. Exp. Med.* 1991, **173**:1213–1225.

Osmond, D.G., Rolink, A., and Melchers, F.: **Murine B lymphopoiesis: towards a unified model.** *Immunol. Today* 1998, **19**:65–68.

ten Boekel, E., Melchers, F., and Rolink, A.: **The status of Ig loci rearrangements in single cells from different stages of B-cell development.** *Int. Immunol.* 1995, **7**:1013–1019.

7-3 El receptor de célula pre-B pone a prueba la producción de una cadena pesada completa, y emite señales para la proliferación de células pro-B

Grawunder, U., Leu, T.M.J., Schatz, D.G., Werner, A., Rolink, A.G., Melchers, F., and Winkler, T.H.: **Down-regulation of Rag1 and Rag2 gene expression in pre-B cells after functional immunoglobulin heavy-chain rearrangement.** *Immunity* 1995, **3**:601–608.

Monroe, J.G.: **ITAM-mediated tonic signalling through pre-BCR and BCR complexes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006 **6**:283–294.

7-4 La señalización de receptores de células pre-B inhibe el reordenamiento adicional del locus de cadena pesada e impone exclusión alélica

Loffert, D., Ehlich, A., Muller, W., and Rajewsky, K.: **Surrogate light-chain expression is required to establish immunoglobulin heavy-chain allelic exclusion during early B-cell development.** *Immunity* 1996, **4**:133–144.

Melchers, F., ten Boekel, E., Yamagami, T., Andersson, J., and Rolink, A.: **The roles of preB and B cell receptors in the stepwise allelic exclusion of mouse IgH and L chain gene loci.** *Semin. Immunol.* 1999, **11**:307–317.

7-5 Las células pre-B reordenan el locus de cadena ligera y expresan inmunoglobulina de superficie celular

Arakawa, H., Shimizu, T., and Takeda, S.: **Reevaluation of the probabilities for productive rearrangements on the κ-loci and λ-loci.** *Int. Immunol.* 1996, **8**:91–99.

Gorman, J.R., van der Stoep, N., Monroe, R., Cogne, M., Davidson, L., and Alt, F.W.: **The Igκ 3λ enhancer influences the ratio of Igκ versus Igλ B lymphocytes.** *Immunity* 1996, **5**:241–252.

Hesslein, D.G., and Schatz, D.G.: **Factors and forces controlling V(D)J recombination.** *Adv. Immunol.* 2001, **78**:169–232.

Kee, B.L., and Murre, C.: **Transcription factor regulation of B lineage commitment.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:180–185.

Sleckman, B.P., Gorman, J.R., and Alt, F.W.: **Accessibility control of antigen receptor variable region gene assembly—role of cis-acting elements.** *Annu. Rev. Immunol.* 1996, **14**:459–481.

Takeda, S., Sonoda, E., and Arakawa, H.: **The κ–λ ratio of immature B cells.** *Immunol. Today* 1996, **17**:200–201.

7-6 Las células B inmaduras se prueban respecto a reactividad a antígenos propios antes de que salgan de la médula ósea

Casellas, R., Shih, T.A., Kleinewietfeld, M., Rakonjac, J., Nemazee, D., Rajewsky, K., and Nussenzweig, M.C.: **Contribution of receptor editing to the antibody repertoire.** *Science* 2001, **291**:1541–1544.

Chen, C., Nagy, Z., Radic, M.Z., Hardy, R.R., Huszar, D., Camper, S.A., and Weigert, M.: **The site and stage of anti-DNA B-cell deletion.** *Nature* 1995, **373**:252–255.

Cornall, R.J., Goodnow, C.C., and Cyster, J.G.: **The regulation of self-reactive B cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:804–811.

Melamed, D., Benschop, R.J., Cambier, J.C., and Nemazee, D.: **Developmental regulation of B lymphocyte immune tolerance compartmentalizes clonal selection from receptor selection.** *Cell* 1998, **92**:173–182.

Nemazee, D.: **Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:728–740.

Prak, E.L., and Weigert, M.: **Light-chain replacement—a new model for antibody gene rearrangement.** *J. Exp. Med.* 1995, **182**:541–548.

Tiegs, S.L., Russell, D.M., and Nemazee, D.: **Receptor editing in self-reactive bone marrow B cells.** *J. Exp. Med.* 1993, **177**:1009–1020.

7-7 Los progenitores de célula T se originan en la médula ósea, pero todos los eventos importantes en su desarrollo ocurren en el timo

Anderson, G., Moore, N.C., Owen, J.J.T., and Jenkinson, E.J.: **Cellular interactions in thymocyte development.** *Annu. Rev. Immunol.* 1996, **14**:73–99.

Carlyle, J.R., and Zúñiga-Pflücker, J.C.: **Requirement for the thymus in $\alpha\beta$ T lymphocyte lineage commitment.** *Immunity* 1998, **9**:187–197.

Ciofani, M., Knowles, G., Wiest, D., von Boehmer, H., and Zúñiga-Pflücker, J.: **Stage-specific and differential Notch dependency at the $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T lineage bifurcation.** *Immunity* 2006, **25**:105–116.

Cordier, A.C., and Haumont, S.M.: **Development of thymus, parathyroids, and ultimobranchial bodies in NMRI and nude mice.** *Am. J. Anat.* 1980, **157**:227–263.

Gordon J., Wilson, V.A., Blair, N.F., Sheridan, J., Farley, A., Wilson, L., Manley, N.R., and Blackburn, CC. **Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium**. *Nat. Immunol.* 2004, **5**:546–553.

Nehls, M., Kyewski, B., Messerle, M., Waldschütz, R., Schüddekopf, K., Smith, A.J.H., and Boehm, T.: **Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium.** *Science* 1996, **272**:886–889.

van Ewijk, W., Hollander, G., Terhorst, C., and Wang, B.: **Stepwise development of thymic microenvironments *in vivo* is regulated by thymocyte subsets.** *Development* 2000, **127**:1583–1591.

Zúñiga-Pflücker, J.C., and Lenardo, M.J.: **Regulation of thymocyte development from immature progenitors.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:215–224.

7-8 Los precursores de célula T proliferan de manera extensa en el timo, pero casi todos mueren ahí

Shortman, K., Egerton, M., Spangrude, G.J., and Scollay, R.: **The generation and fate of thymocytes.** *Semin. Immunol.* 1990, **2**:3–12.

Surh, C.D., and Sprent, J.: **T-cell apoptosis detected *in situ* during positive and negative selection in the thymus.** *Nature* 1994, **372**:100–103.

7-9 Las etapas sucesivas del desarrollo de linfocitos se caracterizan por cambios en moléculas de superficie celular

Borowski, C., Martin, C., Gounari, F., Haughn, L., Aifantis, I., Grassi, F., and von Boehmer, H.: **On the brink of becoming a T cell.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:200–206.

Saint-Ruf, C., Ungewiss, K., Groetrrup, M., Bruno, L., Fehling, H.J., and von Boehmer, H.: **Analysis and expression of a cloned pre-T-cell receptor gene.** *Science* 1994, **266**:1208–1212.

Shortman, K., and Wu, L.: **Early T lymphocyte progenitors.** *Annu. Rev. Immunol.* 1996, **14**:29–47.

7-10 Timocitos en diferentes etapas de desarrollo se encuentran en diferentes partes del timo

Benz, C., Heinzel, K., and Bleul, C.C.: **Homing of immature thymocytes to the subcapsular microenvironment within the thymus is not an absolute requirement for T cell development.** *Eur. J. Immunol.* 2004, **34**:3652–3663.

Bleul, C.C., and Boehm, T.: **Chemokines define distinct microenvironments in the developing thymus.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:3371–3379.

Picker, L.J., and Siegelman, M.H.: **Lymphoid tissues and organs**, in Paul, W.E. (ed): *Fundamental Immunology*, 3rd ed. New York, Raven Press, 1993.

Ueno, T., Saito F., Gray, D.H.D., Kuse, S., Hieshima, K., Nakano, H., Kakiuchi, T., Lipp, M., Boyd, R.L., and Takahama, Y.: **CCR7 signals are essential for cortex–medulla migration of developing thymocytes.** *J. Exp. Med.* 2004, **200**:493–505.

7-11 Las células T con receptores $\alpha{:}\beta$ o $\gamma{:}\delta$ surgen a partir de un progenitor común

Fehling, H.J., Gilfillan, S., and Ceredig, R.: **Alpha β/γ δ lineage commitment in the thymus of normal and genetically manipulated mice.** *Adv. Immunol.* 1999, **71**:1–76.

Hayday, A.C., Barber, D.F., Douglas, N., and Hoffman, E.S.: **Signals involved in γ/δ T cell versus α/β T cell lineage commitment.** *Semin. Immunol.* 1999, **11**:239–249.

Hayes, S.M., and Love, P.E.: **Distinct structure and signaling potential of the γ/δ TCR complex.** *Immunity* 2002, **16**:827–838.

Kang, J., and Raulet, D.H.: **Events that regulate differentiation of α β TCR$^+$ and γ δ TCR$^+$ T cells from a common precursor.** *Semin. Immunol.* 1997, **9**:171–179.

Kang, J., Coles, M., Cado, D., and Raulet, D.H.: **The developmental fate of T-cells is critically influenced by TCR$\gamma\delta$ expression.** *Immunity* 1998, **8**:427–438.

Lauzurica, P., and Krangel, M.S.: **Temporal and lineage-specific control of T-cell receptor α/δ gene rearrangement by T-cell receptor α and δ enhancers.** *J. Exp. Med.* 1994, **179**:1913–1921.

Livak, F., Petrie, H.T., Crispe, I.N., and Schatz, D.G.: **In-frame TCR δ gene rearrangements play a critical role in the $\alpha\beta/\gamma\delta$ T cell lineage decision.** *Immunity* 1995, **2**:617–627.

Sleckman, B.P., Bassing, C.H., Bardon, C.G., Okada, A., Khor, B., Bories, J.C., Monroe, R., and Alt, F.W.: **Accessibility control of variable region gene assembly during T-cell development.** *Immunol. Rev.* 1998, **165**:121–130.

7-12 Las células T que expresan regiones V de cadena γ y δ particulares surgen en una secuencia ordenada en etapas tempranas de la vida

Ciofani, M., Knowles, G.C., Wiest, D.L., von Boehmer, H., and Zuniga-Pflucker, J.C.: **Stage-specific and differential notch dependency at the $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T lineage bifurcation.** *Immunity* 2006, **25**:105–116.

Dunon, D., Courtois, D., Vainio, O., Six, A., Chen, C.H., Cooper, M.D., Dangy, J.P., and Imhof, B.A.: **Ontogeny of the immune system: $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells migrate from thymus to the periphery in alternating waves.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:977–988.

Havran, W.L., and Boismenu, R.: **Activation and function of $\gamma\delta$ T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1994, **6**:442–446.

7-13 La síntesis exitosa de una cadena β reordenada permite la producción de un receptor de célula pre-T que desencadena proliferación celular y bloquea más el reordenamiento de gen que codifica la cadena β

Borowski, C, Li, X, Aifantis, I, Gounari, F, and von Boehmer, H.: **Pre-TCRα and TCRα are not interchangeable partners of TCRα during T lymphocyte development.** *J. Exp. Med.* 2004, **199**:607–615.

Dudley, E.C., Petrie, H.T., Shah, L.M., Owen, M.J., and Hayday, A.C.: **T-cell receptor β chain gene rearrangement and selection during thymocyte development in adult mice.** *Immunity* 1994, **1**:83–93.

Philpott, K.I., Viney, J.L., Kay, G., Rastan, S., Gardiner, E.M., Chae, S., Hayday, A.C., and Owen, M.J.: **Lymphoid development in mice congenitally lacking T cell receptor α β-expressing cells.** *Science* 1992, **256**:1448–1453.

von Boehmer, H., Aifantis, I., Azogui, O., Feinberg, J., Saint-Ruf, C., Zober, C., Garcia, C., and Buer, J.: **Crucial function of the pre-T-cell receptor (TCR) in TCR β selection, TCR β allelic exclusion and $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage commitment.** *Immunol. Rev.* 1998, **165**:111–119.

7-14 Los genes que codifican para cadena α de células T pasan por reordenamientos sucesivos hasta que sobreviene selección positiva o muerte celular

Buch, T., Rieux-Laucat, F., Förster, I., and Rajewsky, K.: **Failure of HY-specific thymocytes to escape negative selection by receptor editing.** *Immunity* 2002, **16**:707–718.

Hardardottir, F., Baron, J.L., and Janeway, C.A., Jr.: **T cells with two functional antigen-specific receptors.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:354–358.

Huang, C.-Y., Sleckman, B.P., and Kanagawa, O.: **Revision of T cell receptor α chain genes is required for normal T lymphocyte development.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:14356–14361.

Marrack, P., and Kappler, J.: **Positive selection of thymocytes bearing αβ T-cell receptors.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:250–255.

Padovan, E., Casorati, G., Dellabona, P., Meyer, S., Brockhaus, M., and Lanzavecchia, A.: **Expression of two T-cell receptor α chains: dual receptor T-cells.** *Science* 1993, **262**:422–424.

Petrie, H.T., Livak, F., Schatz, D.G., Strasser, A., Crispe, I.N., and Shortman, K.: **Multiple rearrangements in T-cell receptor α-chain genes maximize the production of useful thymocytes.** *J. Exp. Med.* 1993, **178**:615–622.

7-15 El tipo MHC del estroma del timo selecciona un repertorio de células T maduras que pueden reconocer antígenos extraños presentados por el mismo tipo de MHC

Fink, P.J., and Bevan, M.J.: **H-2 antigens of the thymus determine lymphocyte specificity.** *J. Exp. Med.* 1978, **148**:766–775.

Zinkernagel, R.M., Callahan, G.N., Klein, J., and Dennert, G.: **Cytotoxic T cells learn specificity for self H-2 during differentiation in the thymus.** *Nature* 1978, **271**:251–253.

7-16 Sólo los timocitos cuyos receptores interactúan con complejos de péptido propio:MHC propio pueden sobrevivir y madurar

Hogquist, K.A., Tomlinson, A.J., Kieper, W.C., McGargill, M.A., Hart, M.C., Naylor, S., and Jameson, S.C.: **Identification of a naturally occurring ligand for thymic positive selection.** *Immunity* 1997, **6**:389–399.

Huessman, M., Scott, B., Kisielow, P., and von Boehmer, H.: **Kinetics and efficacy of positive selection in the thymus of normal and T-cell receptor transgenic mice.** *Cell* 1991, **66**:533–562.

Stefanski, H.E., Mayerova, D., Jameson, S.C., and Hogquist, K.A.: **A low affinity TCR ligand restores positive selection of CD8$^+$ T cells *in vivo*.** *J. Immunol.* 2001, **166**:6602–6607.

7-17 La selección positiva actúa sobre un repertorio de receptores de células T con especificidad inherente para moléculas del MHC

Merkenschlager, M., Graf, D., Lovatt, M., Bommhardt, U., Zamoyska, R., and Fisher, A.G.: **How many thymocytes audition for selection?** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:1149–1158.

Zerrahn, J., Held, W., and Raulet, D.H.: **The MHC reactivity of the T cell repertoire prior to positive and negative selection.** *Cell* 1997, **88**:627–636.

7-18 La selección positiva coordina la expresión de CD4 o CD8 con la especificidad de los receptores de células T y las funciones efectoras potenciales de las células T

Basson, M.A., Bommhardt, U., Cole, M.S., Tso, J.Y., and Zamoyska, R.: **CD3 ligation on immature thymocytes generates antagonist-like signals appropriate for CD8 lineage commitment, independently of T cell receptor specificity.** *J. Exp. Med.* 1998, **187**:1249–1260.

Bommhardt, U., Cole, M.S., Tso, J.Y., and Zamoyska, R.: **Signals through CD8 or CD4 can induce commitment to the CD4 lineage in the thymus.** *Eur. J. Immunol.* 1997, **27**:1152–1163.

Germain, R.N.: **T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:309–322.

Lundberg, K., Heath, W., Kontgen, F., Carbone, F.R., and Shortman, K.: **Intermediate steps in positive selection: differentiation of CD4$^+$8^{int} TCR^{int} thymocytes into CD4$^-$8$^+$TCR^{hi} thymocytes.** *J. Exp. Med.* 1995, **181**:1643–1651.

Singer, A., Bosselut, R., and Bhandoola, A.: **Signals involved in CD4/CD8 lineage commitment: current concepts and potential mechanisms.** *Semin. Immunol.* 1999, **11**:273–281.

von Boehmer, H., Kisielow, P., Lishi, H., Scott, B., Borgulya, P., and Teh, H.S.: **The expression of CD4 and CD8 accessory molecules on mature T cells is not random but correlates with the specificity of the αβ receptor for antigen.** *Immunol. Rev.* 1989, **109**:143–151.

7-19 Las células corticales del timo median selección positiva de timocitos en desarrollo

Cosgrove, D., Chan, S.H., Waltzinger, C., Benoist, C., and Mathis, D.: **The thymic compartment responsible for positive selection of CD4$^+$ T cells.** *Int. Immunol.* 1992, **4**:707–710.

Ernst, B.B., Surh, C.D., and Sprent, J.: **Bone marrow-derived cells fail to induce positive selection in thymus reaggregation cultures.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:1235–1240.

Fowlkes, B.J., and Schweighoffer, E.: **Positive selection of T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:188–195.

7-20 Las células T que reaccionan fuertemente con antígenos propios ubicuos se eliminan en el timo

Kishimoto, H., and Sprent, J.: **Negative selection in the thymus includes semimature T cells.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:263–271.

Zal, T., Volkmann, A., and Stockinger, B.: **Mechanisms of tolerance induction in major histocompatibility complex class II-restricted T cell specific for a blood-borne self antigen.** *J. Exp. Med.* 1994, **180**:2089–2099.

7-21 La selección negativa se conduce con más eficiencia por células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea

Matzinger, P., and Guerder, S.: **Does T cell tolerance require a dedicated antigen-presenting cell?** *Nature* 1989, **338**:74–76.

Sprent, J., and Webb, S.R.: **Intrathymic and extrathymic clonal deletion of T-cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:196–205.

Webb, S.R., and Sprent, J.: **Tolerogenicity of thymic epithelium.** *Eur. J. Immunol.* 1990, **20**:2525–2528.

7-22 La especificidad, la fuerza, o ambas, de señales para selección negativa y positiva deben diferir

Alberola-Ila, J., Hogquist, K.A., Swan, K.A., Bevan, M.J., and Perlmutter, R.M.: **Positive and negative selection invoke distinct signaling pathways.** *J. Exp. Med.* 1996, **184**:9–18.

Ashton-Rickardt, P.G., Bandeira, A., Delaney, J.R., Van Kaer, L., Pircher, H.P., Zinkernagel, R.M., and Tonegawa, S.: **Evidence for a differential avidity model of T-cell selection in the thymus.** *Cell* 1994, **76**:651–663.

Bommhardt, U., Basson, M.A., Krummrei, U., and Zamoyska, R.: **Activation of the extracellular signal-related kinase/mitogen-activated protein kinase**

pathway discriminates CD4 versus CD8 lineage commitment in the thymus. *J. Immunol.* 1999, **163**:715–722.

Bommhardt, U., Scheuring, Y., Bickel, C., Zamoyska, R., and Hunig, T.: **MEK activity regulates negative selection of immature $CD4^+CD8^+$ thymocytes.** *J. Immunol.* 2000, **164**:2326–2337.

Hogquist, K.A., Jameson, S.C., Heath, W.R., Howard, J.L., Bevan, M.J., and Carbone, F.R.: **T-cell receptor antagonist peptides induce positive selection.** *Cell* 1994, **76**:17–27.

7-23 Diferentes subgrupos de linfocitos se encuentran en ubicaciones particulares en tejidos linfoides periféricos

Liu, Y.J.: **Sites of B lymphocyte selection, activation, and tolerance in spleen.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:625–629.

Loder, F., Mutschler, B., Ray, R.J., Paige, C.J., Sideras, P., Torres, R., Lamers, M.C., and Carsetti, R.: **B cell development in the spleen takes place in discrete steps and is determined by the quality of B cell receptor-derived signals.** *J. Exp. Med.* 1999, **190**:75–89.

Mebius, R.E.: **Organogenesis of lymphoid tissues.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:292–303.

7-24 El desarrollo y la organización de tejidos linfoides periféricos están controlados por proteínas de la familia del factor de necrosis tumoral

Douni, E., Akassoglou, K., Alexopoulou, L., Georgopoulos, S., Haralambous, S., Hill, S., Kassiotis, G., Kontoyiannis, D., Pasparakis, M., Plows, D., Probert, L., and Kollias, G.: **Transgenic and knockout analysis of the role of TNF in immune regulation and disease pathogenesis.** *J. Inflamm.* 1996, **47**:27–38.

Fu, Y.X., and Chaplin, D.D.: **Development and maturation of secondary lymphoid tissues.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:399–433.

Mariathasan, S., Matsumoto, M., Baranyay, F., Nahm, M.H., Kanagawa, O., and Chaplin, D.D.: **Absence of lymph nodes in lymphotoxin-α (LTα)-deficient mice is due to abnormal organ development, not defective lymphocyte migration.** *J. Inflamm.* 1995, **45**:72–78.

7-25 Las señales de dirección de linfocitos hacia regiones específicas de tejidos linfoides periféricos están mediadas por quimiocinas

Ansel, K.M., and Cyster, J.G.: **Chemokines in lymphopoiesis and lymphoid organ development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:172–179.

Cyster, J.G.: **Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Science* 1999, **286**:2098–2102.

Cyster, J.G.: **Leukocyte migration: scent of the T zone.** *Curr. Biol.* 2000, **10**: R30–R33.

Cyster, J.G., Ansel, K.M., Reif, K., Ekland, E.H., Hyman, P.L., Tang, H.L., Luther, S.A., and Ngo, V.N.: **Follicular stromal cells and lymphocyte homing to follicles.** *Immunol. Rev.* 2000, **176**:181–193.

7-26 Los linfocitos que encuentran cantidades suficientes de antígenos propios por vez primera en la periferia se eliminan o se desactivan

Arnold, B.: **Levels of peripheral T cell tolerance.** *Transpl. Immunol.* 2002, **10**:109–114.

Cyster, J.G., Hartley, S.B., and Goodnow, C.C.: **Competition for follicular niches excludes self-reactive cells from the recirculating B-cell repertoire.** *Nature* 1994, **371**:389–395.

Goodnow, C.C., Crosbie, J., Jorgensen, H., Brink, R.A., and Basten, A.: **Induction of self-tolerance in mature peripheral B lymphocytes.** *Nature* 1989, **342**:385–391.

Lam, K.P., Kuhn, R., and Rajewsky, K.: **In vivo ablation of surface immunoglobulin on mature B cells by inducible gene targeting results in rapid cell death.** *Cell* 1997, **90**:1073–1083.

Russell, D.M., Dembic, Z., Morahan, G., Miller, J.F.A.P., Burki, K., and Nemazee, D.: **Peripheral deletion of self-reactive B cells.** *Nature* 1991, **354**:308–311.

Steinman, R.M., and Nussenzweig, M.C.: **Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002, **99**:351–358.

7-27 La mayor parte de las células B inmaduras que llegan al bazo tienen vida breve y necesitan citocinas y señales positivas por medio de los receptores de células T para su maduración y supervivencia

Allman, D.M., Ferguson, S.E., Lentz, V.M., and Cancro, M.P.: **Peripheral B cell maturation. II. Heat-stable antigen^{hi} splenic B cells are an immature developmental intermediate in the production of long-lived marrow-derived B cells.** *J. Immunol.* 1993, **151**:4431–4444.

Harless, S.M., Lentz, V.M., Sah, A.P., Hsu, B.L., Clise-Dwyer, K., Hilbert, D.M., Hayes, C.E., and Cancro, M.P.: **Competition for BLyS-mediated signaling through Bcmd/BR3 regulates peripheral B lymphocyte numbers.** *Curr. Biol.* 2001, **11**:1986–1989.

Levine, M.H., Haberman, A.M., Sant'Angelo, D.B., Hannum, L.G., Cancro, M.P., Janeway, C.A., Jr., and Shlomchik, M.J.: **A B-cell receptor-specific selection step governs immature to mature B cell differentiation.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:2743–2748.

Rolink, A.G., Tschopp, J., Schneider, P., and Melchers, F.: **BAFF is a survival and maturation factor for mouse B cells.** *Eur. J. Immunol.* 2002, **32**:2004–2010.

7-28 Las células B-1 y las células B de la zona marginal son subtipos de células B distintos con especificidad de receptor de antígeno único

Clarke, S.H., and Arnold, L.W.: **B-1 cell development: evidence for an uncommitted immunoglobulin (Ig)M^+ B cell precursor in B-1 cell differentiation.** *J. Exp. Med.* 1998, **187**:1325–1334.

Hardy, R.R., and Hayakawa, K.: **A developmental switch in B lymphopoiesis.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1991, **88**:11550–11554.

Hayakawa, K., Asano, M., Shinton, S.A., Gui, M., Allman, D., Stewart, C.L., Silver, J., and Hardy, R.R.: **Positive selection of natural autoreactive B cells.** *Science* 1999, **285**:113–116.

Martin, F., and Kearney, J.F.: **Marginal-zone B cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:323–335.

7-29 La homeostasis de célula T en la periferia se regula por citocinas e interacciones con MHC propio

Freitas, A.A., and Rocha, B.: **Peripheral T cell survival.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:152–156.

Judge, A.D., Zhang, X., Fujii, H., Surh, C.D., and Sprent, J.: **Interleukin 15 controls both proliferation and survival of a subset of memory-phenotype $CD8^+$ T-cells.** *J. Exp. Med.* 2002, **196**:935–946.

Kassiotis, G., Garcia, S., Simpson, E., and Stockinger, B.: **Impairment of immunological memory in the absence of MHC despite survival of memory T-cells.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:244–250.

Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., and Marrack, P.: **Control of homeostasis of $CD8^+$ memory T cells by opposing cytokines.** *Science* 2000, **288**:675–678.

Murali-Krishna, K., Lau, L.L., Sambhara, S., Lemonnier, F., Altman, J., and Ahmed, R.: **Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice.** *Science* 1999, **286**:1377–1381.

Seddon, B., Tomlinson, P., and Zamoyska, R.: **IL-7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:680–686.

7-30 Los tumores de células B a menudo ocupan el mismo sitio que sus homólogas normales

Alizadeh, A.A., and Staudt, L.M.: **Genomic-scale gene expression profiling of normal and malignant immune cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:219–225.

Cotran, R.S., Kumar, V., and Robbins, S.L.: **Diseases of white cells, lymph nodes, and spleen**. Robbins, S.L. (ed): *Pathologic Basis of Disease*, 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994.

7-31 Los tumores de células T corresponden a un número pequeño de etapas del desarrollo de dichas células

Hwang, L.Y., and Baer, R.J.: **The role of chromosome translocations in T cell acute leukemia.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:659–664.

Rabbitts, T.H.: **Chromosomal translocations in human cancer.** *Nature* 1994, **372**:143–149.

7-32 Los linfomas de células B a menudo portan translocaciones cromosómicas que unen loci de inmunoglobulina a genes que regulan el crecimiento celular

Cory, S.: **Regulation of lymphocyte survival by the Bcl-2 gene family.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:513–543.

Rabbitts, T.H.: **Chromosomal translocations in human cancer.** *Nature* 1994, **372**:143–149.

Yang, E., and Korsmeyer, S.J.: **Molecular thanatopsis—a discourse on the Bcl-2 family and cell death.** *Blood* 1996, **88**:386–401.

PARTE IV

Respuesta inmunitaria adaptativa

Capítulo 8 **Inmunidad mediada por células T**
- Ingreso de células T indiferenciadas y células presentadoras de antígeno en órganos linfáticos periféricos
- Iniciación de células T indiferenciadas por células dendríticas activadas por patógenos
- Propiedades generales de las células T efectoras y sus citocinas
- Citotoxicidad mediada por células T
- Activación de macrófagos por células TH1

Capítulo 9 **Respuesta inmunitaria humoral**
- Activación de células B y producción de anticuerpos
- Distribución y funciones de las clases de inmunoglobulinas
- Destrucción de agentes patógenos cubiertos de anticuerpos por medio de receptores Fc

Capítulo 10 **Dinámica de la inmunidad adaptativa**
- La evolución de la respuesta inmunitaria a la infección
- Memoria inmunitaria

Capítulo 11 **Sistema inmunitario de las mucosas**
- Organización del sistema inmunitario de las mucosas
- Respuesta de las mucosas a la infección y regulación de las respuestas inmunitarias de las mucosas

Inmunidad mediada por células T

8

Se induce una inmunorreacción adaptativa cuando una infección satura los mecanismos de defensa innata. El agente patógeno sigue multiplicándose y se acumula antígeno. Junto con el cambio del ambiente celular a causa de la inmunidad innata, esto desencadena la inmunorreacción adaptativa. Algunas infecciones son controladas por la inmunidad innata sola, como se expuso en el capítulo 2; tales infecciones se eliminan pronto y producen pocos síntomas y poco daño. Sin embargo, casi por definición, la mayoría de los patógenos pueden superar al sistema inmunitario innato, y la inmunidad adaptativa es esencial para la defensa contra ellos. Esto se observa en los síndromes de inmunodeficiencia relacionados con deficiencia de componentes específicos de la inmunorreacción adaptativa, como se revisa en el capítulo 12. En los tres capítulos que siguen se describe cómo se inicia y despliega la inmunorreacción adaptativa en que intervienen las células T y B específicas de antígeno. En este capítulo se consideran las inmunorreacciones mediadas por células T, y en el siguiente se aborda la inmunidad humoral, la respuesta de anticuerpos producida por células B. En el capítulo 10 se combinan todos estos temas para presentar una imagen dinámica de las inmunorreacciones adaptativas a los patógenos, incluida una exposición de una de sus características más importantes, la memoria inmunitaria.

Una vez que las células T han completado su desarrollo en el timo, ingresan al torrente sanguíneo. Al llegar a un órgano linfático periférico salen de la sangre para migrar por el tejido linfático, y regresan por los linfáticos hacia el torrente sanguíneo para recircular entre la sangre y los tejidos linfáticos periféricos. Las células T maduras recirculantes que aún no han encontrado sus antígenos específicos se conocen como **células T indiferenciadas** (o inocentes). Para participar en una inmunorreacción adaptativa, dicha célula debe encontrarse con su antígeno específico, presentado como un complejo péptido:MHC en la superficie de una célula presentadora de antígeno, y ser inducido a proliferar y diferenciarse en células que han adquirido nuevas actividades que contribuyen a eliminar el antígeno. Tales células se denominan **células T efectoras** y actúan con gran rapidez cuando encuentran su antígeno específico en otras células. Como deben reconocer antígenos peptídicos presentados por moléculas del MHC, todas las células T efectoras actúan en otras células hospedadoras, no en el agente patógeno mismo. Se dice que las células en que actúan las células T efectoras son sus **células efectoras**.

Al reconocer el antígeno, las células T indiferenciadas se diferencian en varias clases funcionales de células T efectoras que se especializan en diferentes actividades. Las células T CD8 reconocen péptidos patogénicos presentados por moléculas

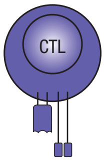
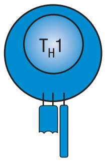
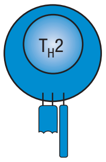
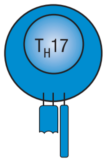
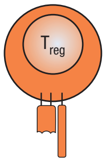
	Células T CD8 citotóxicas	Células T_H1 CD4	Células T_H2 CD4	Células T_H17 CD4	Células T reguladoras CD4 (diversos tipos)
Tipos de células T efectoras					
Principales funciones en la respuesta inmunitaria adaptativa	Destrucción de células infectadas por virus	Activación de macrófagos infectados Ayuda a las células B para la producción de anticuerpo	Ayuda a las células B para la producción de anticuerpos, en especial el cambio a IgE	Intensificación de la respuesta de neutrófilos	Supresión de respuestas de células T
Patógenos contra los que actúan	Virus (p. ej. influenza, rabia, viruela bovina) Algunas bacterias intracelulares	Microorganismos que persisten en vesículas de macrófagos (p. ej. micobacterias, *Listeria*, *Leishmania donovani*, *Pneumocystis carinii*) Bacterias extracelulares	Helmintos	Bacterias extracelulares (p. ej. *Salmonella enterica*)	

Fig. 8-1. Funciones de las células T efectoras en las respuestas inmunitarias celulares y humorales. Las inmunorreacciones celulares se dirigen principalmente contra patógenos intracelulares. En ellas, las células infectadas son destruidas por células T CD8 citotóxicas, o bien se destruyen patógenos intracelulares en macrófagos activados por células T_H1 CD4. Las células T_H2 y T_H1 CD4 contribuyen a la inmunidad humoral al estimular la producción de anticuerpos por células B e inducir el cambio de clase. Todas las clases de anticuerpos contribuyen a la inmunidad humoral, que se dirige principalmente contra patógenos extracelulares. En muchas infecciones participan tanto la inmunidad celular como la humoral. Las células T_H17 CD4 ayudan a reclutar neutrófilos en sitios de infección en una fase temprana de la respuesta inmunitaria adaptativa, que es también una respuesta dirigida principalmente contra patógenos extracelulares. Las células T reguladoras tienden a suprimir la respuesta inmunitaria adaptativa y son importantes para impedir inmunorreacciones descontroladas y la autoinmunidad.

del MHC de clase I, y todos las células T CD8 indiferenciadas se diferencian en células T efectoras citotóxicas que reconocen y destruyen a las infectadas. Las células T CD4 tienen un repertorio más flexible de actividades efectoras. Tras el reconocimiento de péptidos patogénicos presentados por moléculas del MHC de clase II, las células T CD4 indiferenciadas pueden diferenciarse por distintas vías que generan subgrupos efectores con diferentes funciones inmunitarias. Los principales subgrupos efectores CD4 que se han descubierto a la fecha son los T_H1, T_H2 y T_H17, que activan sus células efectoras, y varios subgrupos de células T reguladores con actividad inhibidora que limita el grado de activación inmunitaria (fig. 8-1).

La activación de células T indiferenciadas en respuesta a antígeno, y su proliferación ulterior y diferenciación en células efectoras, constituyen una **inmunoreacción celular primaria**. Las células T efectoras difieren en muchos aspectos de sus precursoras indiferenciadas, y estos cambios las facultan para reaccionar con rapidez y eficiencia cuando encuentran antígeno específico en células efectoras. En este capítulo se describen los mecanismos especializados de la citotoxicidad mediada por células T y de la activación de macrófagos por células T efectoras, procesos que constituyen los principales componentes de la **inmunidad celular**. La otra función importante de las células T efectoras es auxiliar a las células B a iniciar la producción de anticuerpos. Aquí, sólo se aborda en forma superficial, y se revisa en detalle en el capítulo 9. Al mismo tiempo que genera células T efectoras, la respuesta primaria de células T también genera **células T de memoria**, células longevas que reaccionan con rapidez al antígeno, lo cual confiere protección contra ataques ulteriores por el mismo agente patógeno. La memoria inmunitaria de células T y células B se aborda en forma simultánea en el capítulo 10.

En este capítulo se explica cómo las células T indiferenciadas se activan para proliferar y producir células T efectoras la primera vez que encuentran su antígeno específico. La activación y expansión clonal de una célula T indiferenciada en su encuentro inicial con el antígeno a menudo se denomina **iniciación o cebamiento**, para distinguirla de las respuestas de células T efectoras a antígeno en sus células efectoras y las respuestas de células T de memoria iniciadas (cebadas). El inicio de la inmunidad adaptativa es uno de los relatos más cautivadores en inmunología. Como se verá, la activación de células T indiferenciadas se controla por diversas señales: en la nomenclatura que creó el finado Charles Janeway y que es la que se utiliza en este texto, se denominan señal 1, señal 2 y señal 3. Una célula T indiferenciada reconoce al antígeno en la forma de un complejo péptido: MHC en la superficie de una célula presentadora de antígeno especializada, como se expuso en el capítulo 5. La activación específica de antígeno del receptor de célula T genera la señal 1; la interacción de **moléculas coestimuladoras** halladas en células presentadoras de antígeno con ligandos presentes en la superficie de las células T envía la señal 2; y las citocinas que controlan la diferenciación en distintos tipos de células efectoras constituyen la señal 3. Todos estos procesos son puestos en marcha por señales mucho más tempranas que surgen de la detección inicial de los patógenos por el sistema inmunitario innato. Estas señales, que fueron predichas y más tarde identificadas por Janeway, son enviadas a células del sistema inmunitario innato por receptores como los receptores tipo Toll (TLR), que reconocen patrones moleculares relacionados con patógeno los cuales revelan la presencia de algo ajeno (no propio) (cap. 2). Como se describe en este capítulo, aquellas señales son esenciales para activar células presentadoras de antígeno, de modo que a su vez sean capaces de activar células T indiferenciadas.

Con mucho, las células presentadoras de antígeno más importantes en la activación de células T indiferenciadas son las altamente especializadas **células dendríticas**, cuya función principal es ingerir y presentar al antígeno. Las células dendríticas hísticas captan antígeno en sitios de infección y son activadas como parte de la inmunorreacción innata. Esto induce su migración al tejido linfático local y su maduración hasta células que son muy eficaces en la presentación de antígenos a células T indiferenciadas recirculantes. En la primera parte de este capítulo se revisa cómo es que células T indiferenciadas y células dendríticas se encuentran unas a otras en los órganos linfáticos periféricos, y cómo estas últimas se activan completamente hasta su estado de célula presentadora de antígeno.

Ingreso de células T indiferenciadas y células presentadoras de antígeno en órganos linfáticos periféricos

Las inmunorreacciones adaptativas se inician en los órganos linfáticos periféricos: ganglios linfáticos, bazo y los tejidos linfáticos relacionados con mucosa como las placas de Peyer del intestino. Esto significa que para que se induzca una inmunorreacción de células T en respuesta a una infección, las escasas células T indiferenciadas específicas para los antígenos apropiados deben encontrarse con células dendríticas que presenten esos antígenos en un órgano linfático periférico. Sin embargo, una infección puede originarse en virtualmente cualquier sitio del cuerpo, de modo que los antígenos patógenos deben ser llevados a órganos linfáticos periféricos. En esta parte del capítulo se muestra cómo es que las células dendríticas captan antígeno en sitios de infección y viajan a órganos linfáticos locales, donde maduran hasta convertirse en células capaces de presentar antígeno a células T y de activarlos. Los antígenos libres, como bacterias y partículas víricas, también viajan por los linfáticos y en la sangre directamente a los órganos linfáticos, donde pueden ser captados y presentados por células presentadoras de antígeno. Como se revisa en el capítulo 1, las células T indiferenciadas recirculan de manera continua por los tejidos linfáticos periféricos, en busca de células presentadoras de antígeno para verificar los antígenos extraños que puedan portar. Primero se muestra cómo se ordena este tráfico celular por citocinas quimiotácticas (quimiocinas) y moléculas de adhesión, que dirigen células T indiferenciadas hacia afuera de la sangre y hacia los órganos linfáticos.

8-1 Las células T indiferenciadas migran por los tejidos linfáticos periféricos, muestreando los complejos péptido:MHC en la superficie de las células dendríticas

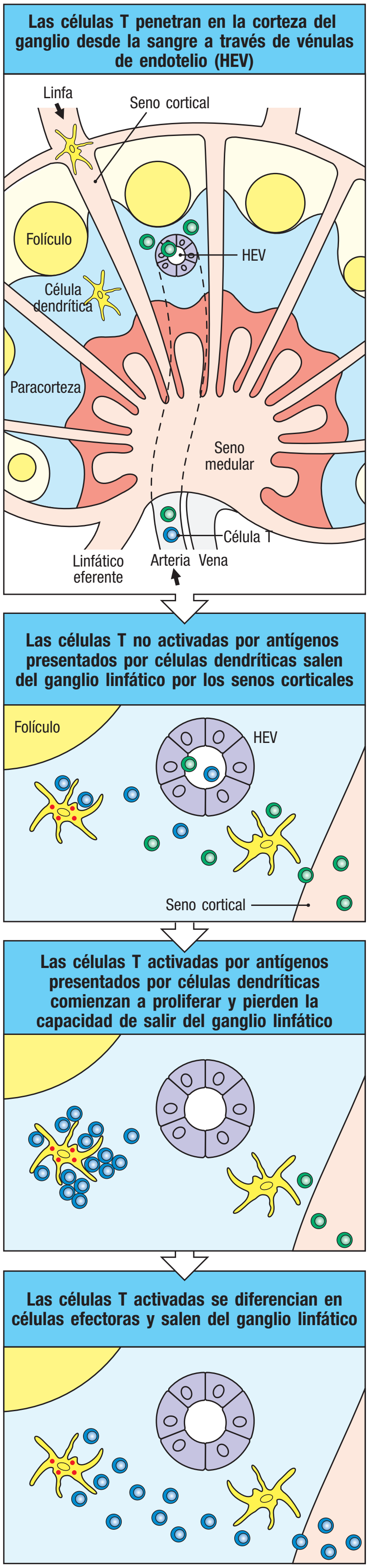
Las células T indiferenciadas circulan desde el torrente sanguíneo hacia ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfáticos relacionados con mucosas y de vuelta a la sangre (ver fig. 1-17 para la circulación global en relación con un ganglio linfático). Esto les permite hacer contacto con miles de células dendríticas presentes en los tejidos linfáticos cada día y muestrear los complejos péptido:MHC en las superficies de esas células. Así, cada célula T tiene una alta probabilidad de encontrar antígenos derivados de patógenos que hayan montado una infección en cualquier lugar del cuerpo (fig. 8-2). Las células T indiferenciadas que no encuentran su antígeno específico salen del tejido linfático por los linfáticos eferentes, con el tiempo reingresan en el torrente sanguíneo, y siguen recirculando. Sin embargo, cuando una célula T indiferenciada reconoce su antígeno específico en la superficie de una célula dendrítica madura, deja de migrar. Prolifera durante varios días, durante los cuales experimenta **expansión clonal** y diferenciación, y da origen a una clona de células T efectoras de especificidad antigénica idéntica. Al final de este periodo, tales células son capaces de salir a los linfáticos eferentes y reingresar en el torrente sanguíneo, en el cual migran a los sitios de infección. La excepción a este tipo de recirculación es el bazo, que no se comunica con el sistema linfático; todas las células ingresan en el bazo desde la sangre y salen directamente de vuelta a ésta.

La eficiencia con que las células T inspeccionan cada célula presentadora de antígeno en los ganglios linfáticos es muy alta, como puede verse en la rápida captura de células T específicas de antígeno en un solo ganglio linfático que contiene antígeno: todas las células T específicas de antígeno de una oveja habían sido capturadas en un ganglio linfático a las 48 h de que se depositó antígeno (fig. 8-3). Tal eficiencia es crucial para el inicio de una inmunorreacción adaptativa, ya que la probabilidad de que una célula T indiferenciada sea específica para un antígeno dado es de apenas uno en 10^4 a 10^6, y la inmunidad adaptativa dependen de la activación y expansión de estas escasas células.

8-2 La entrada de los linfocitos en los tejidos linfáticos depende de quimiocinas y moléculas de adhesión

La inmigración de células T indiferenciadas a tejidos linfáticos periféricos depende de su unión a vénulas de endotelio alto (HEV) a través de interacciones que no son específicas de antígeno. Tales interacciones célula-célula inespecíficas se rigen por moléculas de adhesión celular, algunas de las cuales se presentaron en el capítulo 2 al considerar el reclutamiento de neutrófilos y monocitos en sitios de infección en una inmunorreacción innata (véase la fig. 2-12). En los ejemplos de este capítulo se utilizan principalmente ganglios linfáticos y bazo. La circulación de linfocitos por tejidos mucosos y su activación ahí siguen principios similares, pero difieren en algunos detalles que se describen en la sección 11-6.

Las principales clases de moléculas de adhesión celular implicadas en las interacciones de linfocitos son selectinas, integrinas, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, y algunas moléculas mucinoides. El ingreso de linfocitos en ganglios linfáticos ocurre en distintas etapas, como el rodamiento inicial de los linfocitos sobre la superficie endotelial, la activación de integrinas, la adhe-


Las células T penetran en la corteza del ganglio desde la sangre a través de vénulas de endotelio (HEV)

Las células T no activadas por antígenos presentados por células dendríticas salen del ganglio linfático por los senos corticales

Las células T activadas por antígenos presentados por células dendríticas comienzan a proliferar y pierden la capacidad de salir del ganglio linfático

Las células T activadas se diferencian en células efectoras y salen del ganglio linfático

Fig. 8-2. Las células T indiferenciadas encuentran antígenos durante su recirculación por órganos linfáticos periféricos. Tales células recirculan por los órganos linfáticos periféricos, como el ganglio linfático que se muestra, el cual penetra desde la sangre arterial a través del endotelio vascular especializado de vénulas de endotelio (HEV). La entrada en el ganglio linfático es regulada por quimiocinas que dirigen la migración de los linfocitos a través de la pared de las HEV hacia las zonas paracorticales, donde encuentran células dendríticas maduras (panel superior). Las células T en verde no encuentran su antígeno específico; reciben una señal de supervivencia en su interacción con complejos péptido propio: MHC propio e IL-7, y salen del ganglio linfático por los linfáticos para volver a la circulación (segundo panel). Las células T mostradas en azul encuentran su antígeno específico en la superficie de células dendríticas maduras, pierden la capacidad de salir del ganglio y se activan para proliferar y diferenciarse en células T efectoras (tercer panel). Después de varios días, estas células T efectoras específicas de antígeno recuperan la expresión de receptores necesarios para salir del ganglio, al que abandonan por los linfáticos eferentes, y pasan a la circulación en cantidades mucho mayores (panel inferior).

sión firme y la transmigración o **diapédesis** a través de la capa endotelial hacia las regiones paracorticales, que son las zonas de células T (fig. 8-4). Estas etapas son reguladas por la interacción coordinada de moléculas de adhesión y quimiocinas. La mayoría de las moléculas de adhesión tiene funciones bastante amplias en las inmunorreacciones, ya que participan no sólo en la migración de linfocitos sino también en interacciones entre células T indiferenciadas y células presentadoras de antígeno, entre células T efectoras y sus sitios de acción, entre otros tipos de leucocitos y el endotelio (como la penetración de monocitos y neutrófilos en tejido infectado), y entre células T y células B.

Las selectinas (fig. 8-5) son importantes para guiar específicamente leucocitos hacia sitios particulares, un fenómeno conocido como direccionamiento **leucocítico**. La **L-selectina** (CD62L) se expresa en leucocitos, mientras que la P-selectina (CD62P) y la E-selectina (CD62E) se expresan en el endotelio vascular (sección 2-25). En células T indiferenciadas, la L-selectina guía su salida de la sangre hacia tejidos linfáticos periféricos al iniciar una adhesión ligera a la pared de la HEV, lo que da por resultado el rodamiento de las células T en la superficie del endotelio (véase la fig. 8-4). B-Selectina y E-selectina se expresan en el endotelio vascular en sitios de infección y reclutan células efectoras en el tejido infectado. Las selectinas son moléculas de superficie celular con una estructura central en común; se distinguen entre sí por la presencia de diferentes dominios tipo lectina en su porción extracelular (fig. 2-48). Los dominios de lectina se unen a grupos azúcar específicos, y cada selectina se une a un carbohidrato de superficie celular. La L-selectina lo hace a la porción carbohidratosialil-lewisita^{x} sulfatada de moléculas mucinoides, llamadas **adresinas vasculares**, que se expresan en la superficie de células del endotelio vascular. Dos de estas adresinas, **CD34** y **GlyCAM-1** (fig. 8-5), se expresan en vénulas de endotelio alto de ganglios linfáticos. Una tercera, **MadCAM-1** (fig. 8-5), se expresa en el endotelio de mucosas, y guía la entrada de linfocitos en tejido linfático mucoso como las placas de Peyer del intestino.

La interacción entre L-selectina y las adresinas vasculares es responsable del direccionamiento específico de células T indiferenciadas a órganos linfáticos. Sin embargo, por sí sola no faculta a la célula para cruzar la barrera endotelial hacia el tejido linfático. Esto requiere una interacción concertada entre integrinas y quimiocinas.

8-3 La activación de integrinas por quimiocinas es la causante de la penetración de células T indiferenciadas en los ganglios linfáticos

El ingreso de células T indiferenciadas en ganglios linfáticos y otros órganos linfáticos periféricos requiere las acciones de otras dos familias de proteínas: las integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas. Tales proteínas también tienen

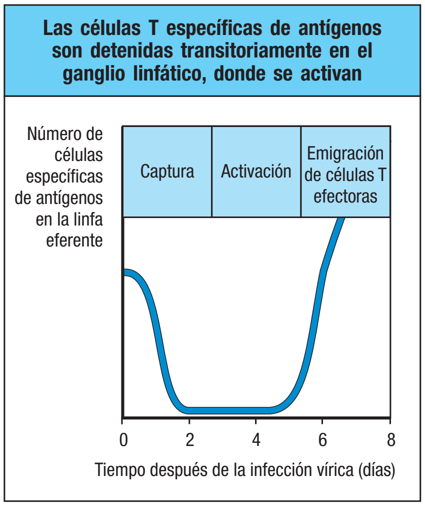


Fig. 8-3. Captura y activación de células T indiferenciadas específicas de antígeno en tejido linfático. Las células T indiferenciadas que entran en el ganglio linfático procedentes de la sangre encuentran células dendríticas presentadoras de antígeno en la corteza del ganglio. Las células T que reconocen su antígeno específico se unen de manera estable a las células dendríticas y son activadas a través de sus receptores, de lo que resulta la producción de células T efectoras. Unos cinco días después de la llegada del antígeno, las células T efectoras activadas salen del ganglio linfático en grandes cantidades vía los linfáticos eferentes. La recirculación y el reconocimiento de linfocitos son tan eficaces que todos las células T indiferenciadas de la circulación periférica específicas para un antígeno dado pueden ser capturadas por ese antígeno en un ganglio en un lapso de dos días.

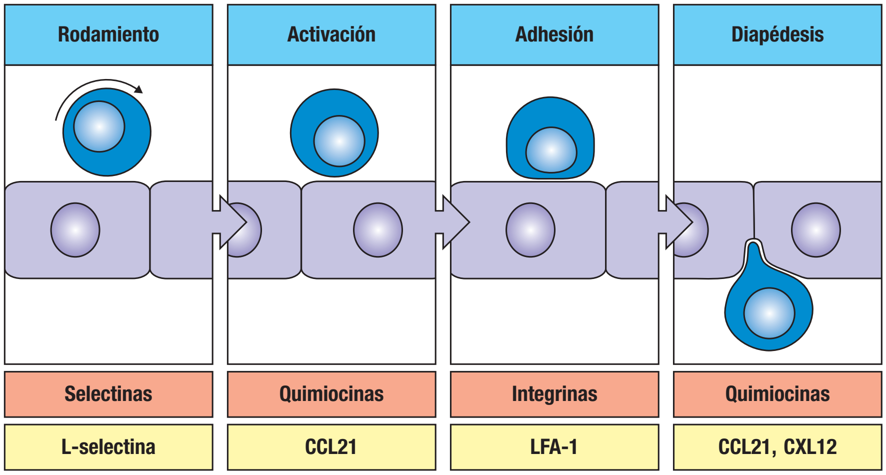


Fig. 8-4. La entrada de linfocitos en un ganglio linfático procedentes de la sangre ocurre en distintas etapas que implican la actividad de moléculas de adhesión, quimiocinas y receptores de quimiocina. Las células T indiferenciadas son inducidas a rodar sobre la superficie endotelial de una vénula (HEV) por las interacciones de selectinas expresadas por las células T con adresinas vasculares en las membranas celulares endoteliales. Quimiocinas presentes en la superficie de las HEV activan receptores en la célula T, y la señalización por quimiocinas induce un incremento en la afinidad de integrinas de células T por moléculas de adhesión de la HEV. Esto induce una fuerte adhesión. Luego de ésta, las células T siguen gradientes de quimiocinas para pasar por la pared de la HEV hacia la región paracortical del ganglio linfático.

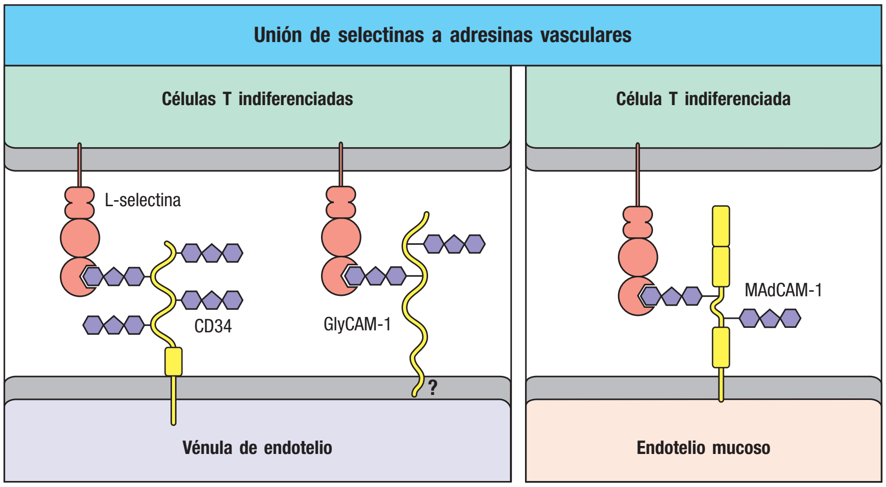


Fig. 8-5. L-selectina y las adresinas vasculares mucinoides. La L-selectina se expresa en células T indiferenciadas y reconoce motivos de carbohidrato. Su unión a componentes sialil-lewisita^x sulfatada en las adresinas vasculares CD34 y GlyCAM-1 en HEV une débilmente el linfocito al endotelio. Es incierta la importancia relativa de CD34 y GlyCAM-1 para esta interacción. GlyCAM-1 se expresa exclusivamente en HEV pero no tiene región transmembrana y no se sabe cómo se une a la membrana; CD34 tiene un ancla transmembrana y se expresa en forma correctamente glucosilada sólo en células de HEV, aunque se encuentra en otras formas en otras células endoteliales. La adresina MadCAM-1 se expresa en endotelio mucoso y guía los linfocitos a tejido linfático mucoso. El ícono mostrado representa MadCAM-1 murino, que contiene un dominio tipo IgA más cercano a la membrana celular; la MadCAM-1 humana tiene un dominio mucinoide alargado y carece del dominio tipo IgA.

una función crucial en las interacciones ulteriores de linfocitos con células presentadoras de antígeno y más tarde con sus células blanco. Las integrinas son una familia grande de proteínas de la superficie celular que intervienen en la adhesión entre células, y entre células y la matriz extracelular. Las integrinas se unen fuertemente a sus ligandos después de recibir señales que inducen un cambio en su conformación. Por ejemplo, como se vio en el capítulo 2, la señalización por quimiocinas activa integrinas de la superficie leucocítica para unirse fuertemente a la superficie vascular como preparativo para su migración a sitios de inflamación. De modo similar, quimiocinas presentes en la superficie luminal de HEV activan integrinas que se expresan en la célula T indiferenciada durante su migración al interior de órganos linfáticos (véase la fig. 8-4).

Las integrinas se revisan en el capítulo 2, de modo que aquí sólo se muestran sus características más importantes. Una molécula de integrina consiste en una cadena α grande que se parea de modo no covalente con una cadena β más pequeña. Existen varias subfamilias de integrinas, que se definen de manera general con base en sus cadenas β en común. Aquí se consideran principalmente las **integrinas leucocíticas**, que tienen una cadena β_2 común con dos cadenas α distintas (fig. 8-6). Todas las células T expresan la integrina β_2 identificada como $\alpha_L{:}\beta_2$ (CD11a:CD18), mejor conocida como antígeno leucocítico funcional 1 (LFA-1). Esta integrina leucocítica también está presente en macrófagos y neutrófilos, y participa en su reclutamiento en sitios de infección (sección 2-25). El LFA-1 tiene una función similar tanto en células T indiferenciadas como efectoras que facilita su migración fuera de la sangre.

El LFA-1 también es importante en la adhesión de células T indiferenciadas y efectoras a sus células blanco. Sin embargo, las respuestas de células T pueden ser normales en individuos con ausencia genética de la cadena β_2 de integrina y por tanto de todas las integrinas β_2, incluido el LFA-1. Probablemente esto se debe a que las células T también expresan otras moléculas de adhesión, incluidos el miembro CD2 de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las integrinas β_1, que suelen ser capaces de compensar la ausencia de LFA-1. La expresión de las integrinas β_1 se incrementa en grado significativo en una fase tardía de la activación de las células T, por lo que a menudo se les llama **VLA antígenos de activación muy tardía**; son importantes en la acción de dirigir células T efectoras a tejidos blanco inflamados.

Muchas moléculas de adhesión celular son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que también incluye los receptores antigénicos de células T y B, los correceptores de células T y B CD4 y CD8, el componente del correceptor de linfocito B CD19, y los dominios invariantes de las moléculas del MHC. Al menos cinco moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas revisten especial importancia para la activación de células T (fig. 8-7). Tres moléculas de adhesión intercelular (ICAM) muy similares, ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3,

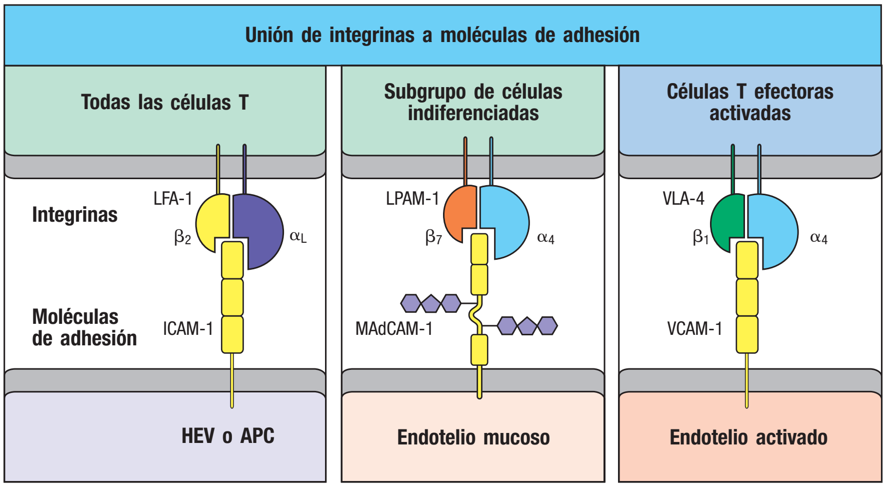


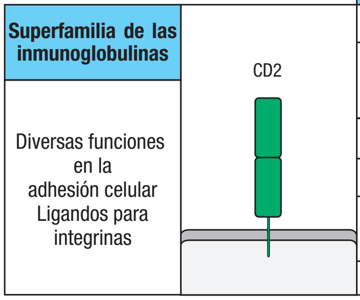
Fig. 8-6. Las integrinas son importantes para la adhesión de células T. Las integrinas son proteínas heterodiméricas que contienen una cadena β, la cual define la clase de integrina, y una cadena α, que define las diferentes integrinas dentro de una clase. La cadena α es más grande que la β y contiene sitios de unión para cationes divalentes que podrían ser importantes en la señalización. LFA-1 (integrina α_L:β_2) se expresa en todos los leucocitos. Se une a ICAM y es importante en la migración celular y en las interacciones de células T con células presentadoras de antígeno (APC) o células blanco; se expresa en mayores concentraciones en células T efectoras que en células T indiferenciadas. La molécula de adhesión linfocítica a la placa de Peyer (LPAM-1 o integrina α_4:β_7) es expresada por un subgrupo de células T indiferenciadas y contribuye al ingreso de éstas a los tejidos linfáticos mucosos al hacer posibles interacciones adhesivas con la adresina vascular MadCAM-1. VLA-4 (integrina α_4:β_1) se expresa en forma intensa tras la activación de células T. Se une a VCAM-1 en el endotelio activado y es importante para reclutar células T efectoras en sitios de infección.

se unen a la integrina de células T LFA-1. Las ICAM-1 e ICAM-2 se expresan en el endotelio y en células presentadoras de antígeno; la unión a estas moléculas faculta a los linfocitos para migrar a través de las paredes de los vasos sanguíneos. La ICAM-3 se expresa sólo en células T indiferenciadas y se piensa que tiene una función importante en la adhesión de células T a células presentadoras de antígeno, en particular dendríticas. Además de unirse a LFA-1, la ICAM-3 se une con alta afinidad a una lectina llamada **DC-SIGN** que se encuentra sólo en células dendríticas. Las otras dos moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas, **CD58** (antes conocida como LFA-3) en la célula presentadora de antígeno y CD2 en la célula T, se unen entre sí; esta interacción es sinérgica con la de ICAM-1 o ICAM-2 y LFA-1.

Como en la migración de los fagocitos, las células T indiferenciadas se atraen de manera específica al interior del ganglio linfático por quimiocinas secretadas por células del ganglio. Las quimiocinas se unen a proteoglucanos en la matriz extracelular y la pared de vénulas de endotelio alto, formando un gradiente químico, y son reconocidas por receptores en la célula T indiferenciada. La extravasación de células T indiferenciadas es inducida por la quimiocina **CCL21** (una SCL o quimiocina de tejido linfático secundaria). Ésta se expresa por células de endotelio alto y las células estromáticas de tejidos linfáticos, y se une al receptor de quimiocina **CCR7** en células T indiferenciadas, con lo que estimula la activación de la subunidad de proteína G relacionada con receptor intracelular $G\alpha_i$ (véase la sección 6-28). La señalización intracelular resultante incrementa con rapidez la afinidad de unión de las integrinas a través de un mecanismo que no se ha dilucidado por completo a la fecha.

En la figura 8-8 se muestra en detalle el ingreso de un célula T indiferenciada en un ganglio linfático. El rodamiento inicial sobre la superficie de la vénula de endotelio alto es mediado por L-selectina. El contacto de células T indiferencia-

Deficiencia de adhesión de leucocitos


Superfamilia de las inmunoglobulinas
Diversas funciones en la adhesión celular Ligandos para integrinas
CD2

Nombre	Distribución en los tejidos	Ligando
CD2 (LFA-2)	Células T	CD58 (LFA-3)
ICAM-1 (CD54)	Vasos activados, linfocitos, células dendríticas	LFA-1, Mac-1
ICAM-2 (CD102)	Vasos en reposo	LFA-1
ICAM-3 (CD50)	Células T indiferenciadas	DC-SIGN, LFA-1
LFA-3 (CD58)	Linfocitos, células presentadoras de antígenos	CD2
VCAM-1 (CD106)	Endotelio activado	VLA-4

Fig. 8-7. Moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas que participan en interacciones leucocíticas. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas se unen a moléculas de adhesión de diversos tipos, incluidas integrinas (LFA-1 y VLA-4), otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (la interacción CD2-CD58 [LFA-3]) y lectinas (DC-SIGN). Estas interacciones intervienen en migración, direccionamiento e interacciones célula-célula de linfocitos; la mayor parte de las moléculas enumeradas aquí se presentaron en la figura 2-47.

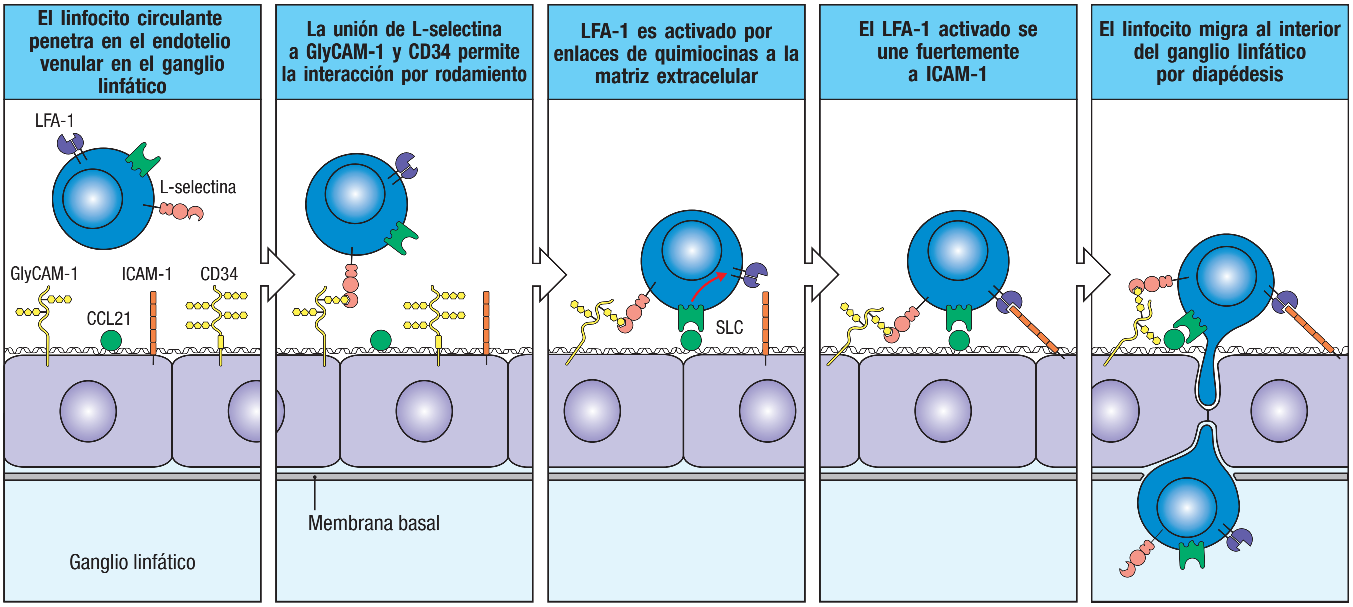

El linfocito circulante penetra en el endotelio venular en el ganglio linfático
La unión de L-selectina a GlyCAM-1 y CD34 permite la interacción por rodamiento
LFA-1 es activado por enlaces de quimiocinas a la matriz extracelular
El LFA-1 activado se une fuertemente a ICAM-1
El linfocito migra al interior del ganglio linfático por diapédesis
LFA-1
L-selectina
GlyCAM-1
ICAM-1
CD34
CCL21
SLC
Membrana basal
Ganglio linfático

Fig. 8-8. Los linfocitos de la sangre ingresan en el tejido linfático a través de las paredes del endotelio venular. El primer paso es la unión de L-selectina del linfocito a carbohidratos sulfatados (sialil-lewisita^x sulfatada) de GlyCAM-1 y CD34 de la HEV. Quimiocinas locales como CCL21 se unen a una matriz de proteoglucano en la superficie de la HEV para estimular receptores de quimiocina en la célula T, lo que causa la activación de LFA-1. Esto hace que el linfocito T se una fuertemente a ICAM-1 de la célula endotelial, y permite la migración a través del endotelio. Como en el caso de la migración de neutrófilos (fig. 2-49), metaloproteinasas matriciales de la superficie del linfocito (no mostradas) le permiten penetrar la membrana basal.

das con la CCL21 en la vénula de endotelio alto activa la integrina LFA-1 presente en la superficie del linfocito, lo cual incrementa la afinidad de LFA-1 por ICAM-2 e ICAM-1. La ICAM-2 se expresa de manera constitutiva en todas las células endoteliales, mientras que en ausencia de inflamación, la ICAM-1 se expresa sólo en las células de endotelio alto de tejidos linfáticos periféricos. La movilidad de la integrina en la membrana de la célula T también aumenta a causa de estimulación por quimiocina, de modo que las moléculas de integrina migran hacia la zona de contacto célula-célula. Esto da por resultado una unión más fuerte, que retiene la célula T en la superficie endotelial y de este modo lo faculta para ingresar en el tejido linfático.

La interacción de quimiocinas y moléculas de adhesión celular, junto con la arquitectura de los órganos linfáticos periféricos (figs. 1-18 a 1-20), garantizan virtualmente el contacto del antígeno extraño con los receptores de célula T específicos para ella. Una vez que las células T indiferenciadas llegan a la zona de células T por conducto de vénulas de epitelio alto, la CCR7 dirige su migración hacia fuentes de CCL21, producida por las células estromáticas en las zonas de células T, y **CCL19**, un segundo ligando de quimiocina para CCR7, producido por células estromáticas de la zona de células T y en menor grado por células dendríticas, que también están más concentradas en las zonas recorridas por células T. Las células dendríticas maduras producen además la quimiocina **CCL18 (DC-CK)**, que atrae células T indiferenciadas. Una vez que éstas se encuentran en la zona de células T, recorren las superficies de las células dendríticas en busca de complejos péptido: MHC. Si encuentran su antígeno y se unen a él, son atrapadas en el ganglio linfático. Si no son activadas por antígeno, salen pronto del ganglio (fig. 8-2).

Las células T salen del ganglio linfático por los senos corticales, que llevan al interior del seno medular y de aquí al vaso linfático eferente. En el egreso de células T desde órganos linfáticos periféricos interviene la molécula lipídica **1-fosfato de esfingosina (S1P)**. Éste tiene actividad quimiotáctica y propiedades de señalización similares a las propias de las quimiocinas, en el sentido de que los receptores para S1P son receptores acoplados a proteína G; la señalización por S1P activa $G\alpha_i$. El S1P se produce por fosforilación del lípido celular esfingosina, y puede ser degradado por liasas de S1P o fosfatasas de S1P. Al parecer existe un gradiente de concentración de S1P entre los tejidos linfáticos y la linfa o la sangre, de modo que las células T indiferenciadas que expresan un receptor de S1P son retiradas de los tejidos linfáticos y devueltas a la circulación.

Las células T activadas por antígeno en los órganos linfáticos regulan a la baja la expresión de receptores de S1P por varios días, y en consecuencia no pueden reaccionar al gradiente de S1P; por ello no salen durante este periodo. Tras varios días de proliferación, las células T efectoras reexpresan receptores de S1P y una vez más son capaces de migrar en respuesta al gradiente de S1P. La regulación de la salida de linfocitos indiferenciados y efectores desde órganos linfáticos periféricos por S1P es la base de un nuevo tipo de fármaco inmunosupresor, FTY720. Éste inhibe las inmunorreacciones en modelos animales de trasplante y autoinmunidad al impedir que los linfocitos vuelvan a la circulación, causando linfopenia rápida. FTY720 se fosforila *in vivo*, e imita al S1P como un agonista en receptores de S1P. El FTY720 fosforilado puede inhibir la salida de linfocitos por efectos en células endoteliales que incrementan la formación de uniones estrechas y cierran portales de salida, o por activación crónica de receptores de S1P, lo que causa la desactivación y regulación a la baja del receptor.

8-4 Las respuestas de células T se inician en órganos linfáticos periféricos por células dendríticas activadas

Las primeras pruebas de que los órganos linfáticos periféricos son importantes en el inicio de las inmunorreacciones adaptativas provienen de ingeniosos experimentos en los que un colgajo de piel se aisló de la pared corporal de modo que tuviera circulación sanguínea pero no drenaje linfático. Un antígeno colocado en el colgajo no inducía una respuesta de células T, lo cual demostró que éstos no se sintetizan en el tejido infectado mismo. Por tanto, los patógenos y sus productos deben ser transportados a los tejidos linfáticos. Los antígenos introducidos directamente en el torrente sanguíneo son captados por las células presentadoras de antígeno en el bazo. Los patógenos que infectan otros sitios, como una herida en la piel, son transportados en la linfa y atrapados en los ganglios linfáticos más cercanos al sitio de infección (sección 1-15). Los agentes infecciosos que atacan superficies mucosas se transportan directamente a través de la mucosa hacia tejidos linfáticos como amígdalas y placas de Peyer del intestino.

En el transporte de antígenos desde un sitio de infección al tejido linfático más cercano participa activamente la inmunorreacción innata. Una respuesta de inmunidad innata es una reacción inflamatoria en el sitio de infección la cual incrementa la velocidad de entrada de plasma sanguíneo en los tejidos infectados, y de este modo incrementa el drenaje de líquido extracelular en la linfa, llevando consigo antígeno libre que entonces se transporta a los tejidos linfáticos. Aún más importante para el inicio de la respuesta adaptativa es la maduración inducida de células dendríticas hísticas que han captado antígenos en la forma de partículas y antígenos solubles en el sitio de infección (fig. 8-9). Las células dendríticas maduras que residen en los tejidos pueden ser activadas a través de sus TLR, que señalizan la presencia de patógenos (fig. 2-16), por daño tisular o por citocinas que se producen durante la respuesta inflamatoria. Las células dendríticas reaccionan a estas señales migrando al ganglio linfático y expresando las moléculas coestimuladoras que se requieren, además de antígeno, para la activación de células T indiferenciadas. En los tejidos linfáticos estas células dendríticas maduras presentan antígeno a células T indiferenciadas y activan células T específicas de antígeno para que se dividan y maduren en células efectoras que reingresan a la circulación.

Los macrófagos, que se encuentran en la mayoría de los tejidos incluido el linfático, y las células B, que se localizan principalmente en este último, pueden ser inducidos de modo similar mediante los mismos receptores inespecíficos de antígeno a expresar moléculas coestimuladoras y actuar como células presentadoras de antígeno. En la figura 8-10 se muestra en forma esquemática la distribución de células dendríticas, macrófagos y células B en un ganglio linfático. Sólo estos tres tipos celulares expresan las moléculas coestimuladoras especializadas necesarias para activar células T indiferenciadas; además, todos ellos expresan tales moléculas sólo cuando se activan en el contexto de una infección. Las células dendríticas pueden captar, procesar y presentar antígenos de cualquier origen, se encuentran principalmente en las zonas de células T, e impulsan de manera abru-

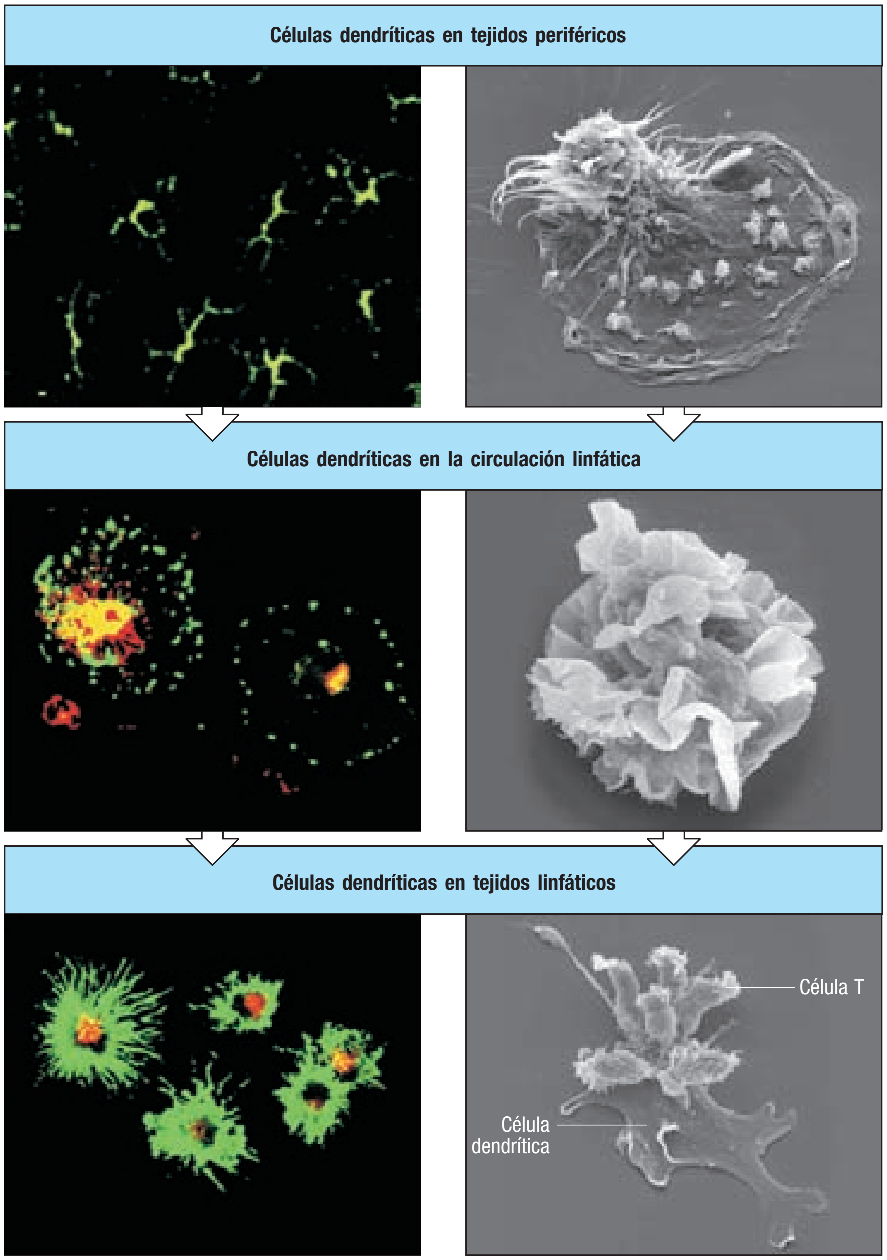

Células dendríticas en tejidos periféricos
Células dendríticas en la circulación linfática
Células dendríticas en tejidos linfáticos
Célula T
Célula dendrítica

Fig. 8-9. Células dendríticas en distintas etapas de maduración. Los paneles de la izquierda muestran micrografías de fluorescencia de células dendríticas en las cuales las moléculas del MHC de clase II se tiñeron de verde y la proteína lisosómica de rojo. Los paneles de la derecha muestran micrografías electrónicas de barrido de células dendríticas individuales. Las células dndríticas inmaduras (paneles superiores) tienen muchas prolongaciones largas, o dendritas, que les dan su nombre. Los cuerpos celulares son difíciles de distinguir en el panel de la izquierda, pero las células contienen muchas vesículas endocíticas en las que se tiñen tanto moléculas del MHC de clase II como la proteína lisosómica; cuando estos dos colores se superponen dan origen a una fluorescencia amarilla. Las células inmaduras se activan y salen de los tejidos para migrar por los linfáticos a tejidos linfáticos secundarios. Durante esta migración su morfología cambia. Las células dendríticas dejan de fagocitar antígeno, y la tinción de proteínas lisosómicas comienza a diferenciarse de la propia para moléculas del MHC de clase II (panel central de la izquierda). Ahora las células dendríticas tienen muchos pliegues en su membrana (panel de la derecha), que dan a estas células su original nombre de células "velo". Por último, en los ganglios linfáticos se convierten en células dendríticas maduras que expresan altas concentraciones de complejos péptido: MHC y moléculas coestimuladoras, y son muy eficientes para estimular células T CD4 y CD8 indiferenciadas. Estas células no fagocitan, y en ellas la tinción roja de las proteínas lisosómicas difiere claramente de la tinción verde de las moléculas de MHC de clase II exhibidas en gran densidad en muchas prolongaciones dendríticas (panel inferior de la izquierda). A la derecha se muestra la morfología típica de una célula dendrítica madura que interactúa con una célula T. Micrografías de fluorescencia cortesía de I. Mellman, P. Pierre y S. Turley. Micrografías electrónicas de barrido cortesía de K. Dittmar.

madora la expansión clonal y diferenciación de células T indiferenciadas en células T efectoras. Macrófagos y células B se especializan en procesar y presentar antígenos de patógenos ingeridos y antígenos solubles, respectivamente, e interactúan en forma preponderante con células T CD4 efectoras ya cebadas.

8-5 Existen dos clases funcionales diferentes de células dendríticas

Las células dendríticas se originan de progenitoras mielocíticas y de células linfocíticas dentro de la médula ósea; emergen de ésta para migrar por la sangre a tejidos de todo el cuerpo, y también en forma directa a órganos linfáticos periféricos. Se reconocen cuando menos dos clases amplias de células dendríticas: las llamadas **células dendríticas ordinarias** (cDC), con lo que se hace referencia a aquellas células dendríticas que al parecer participan en forma más directa en la

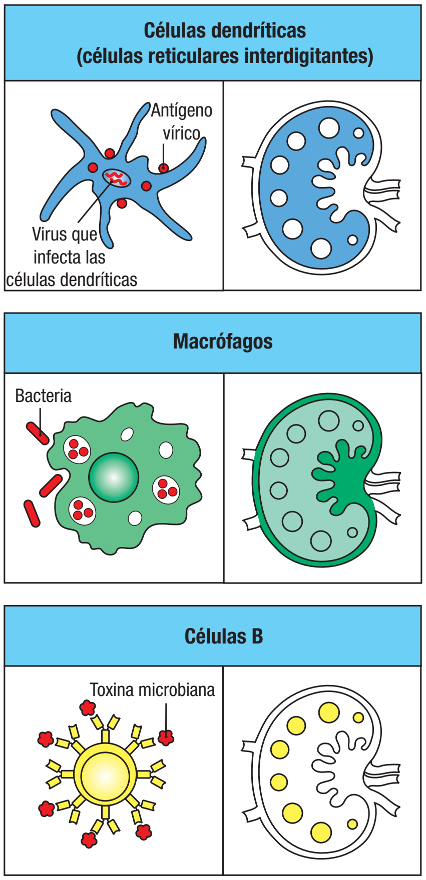

Células dendríticas (células reticulares interdigitantes)
Antígeno vírico
Virus que infecta las células dendríticas
Macrófagos
Bacteria
Células B
Toxina microbiana

Fig. 8-10. Las células presentadoras de antígeno se distribuyen de modo diferencial en el ganglio linfático. Las células dendríticas se encuentran en toda la corteza del ganglio linfático en las zonas de células T. Los macrófagos se distribuyen de manera uniforme pero se encuentran principalmente en el seno marginal, donde la linfa aferente se reúne antes de percolarse a través del tejido linfático, y también en los cordones medulares, donde la linfa eferente se reúne antes de transportarse por los linfáticos eferentes a la sangre. Las células B se encuentran principalmente en los folículos. Se piensa que los tres tipos de células presentadoras de antígeno están adaptados para presentar diferentes tipos de patógenos o productos patogénicos, pero las células dendríticas maduras son con mucho los activadores más potentes de células T indiferenciadas.

presentación de antígeno y la activación de células T indiferenciadas; y **células dendríticas plasmocitoides** (pDC), un linaje bien definido que genera grandes cantidades de interferones, en particular en respuesta a infecciones víricas, pero que no parece ser tan importante como las células T indiferenciadas (fig. 8-11). En todo este libro, siempre que se mencionan células dendríticas se habla de la clase ordinaria a menos que se especifique lo contrario.

Las células dendríticas pueden identificarse por su expresión de moléculas de superficie específicas. Células dendríticas, macrófagos y monocitos expresan diferentes cadenas de integrina α y por tanto exponen distintas integrinas β_2 en su superficie. La integrina leucocítica predominante en células dendríticas ordinarias es α_X:β_2, también llamada **CD11c:CD18** o receptor de complemento 4 (CR4). Esta integrina es un receptor para el producto de división (escisión) de C3 iC3b, fibrinógeno e ICAM-1. En el ratón, las células dendríticas positivas para CD11c pueden clasificarse a su vez en tres subgrupos que expresan CD4, el homodímero CD8α, o ninguno. Aún no está claro si la expresión diferencial de tales marcadores es funcionalmente significativa, pero estos subgrupos de células dendríticas positivas para CD11c podrían diferir en su producción de citocinas como IL-12, lo cual tal vez cause efectos en la inmunorreacción adaptativa ulterior, como se revisa más adelante. Por el contrario, los monocitos y macrófagos expresan bajas concentraciones de CD11c, y en cambio expresan integrina α_M:β_2 en forma predominante, también llamada **CD11b:CD18** o **Mac-1**. Las células dendríticas plasmocitoides tampoco expresan altas concentraciones de CD11c, y se han identificado por la expresión de marcadores específicos, como antígeno de células dendríticas sanguíneas 2 (BDCA-2, una lectina tipo C) en seres humanos, o en ratones la lectina tipo inmunoglobulina de unión a ácido siálico H (Siglec-H), las cuales pueden intervenir en el reconocimiento de patógenos.

Las células dendríticas se encuentran bajo la mayor parte de los epitelios superficiales, y en varios de los órganos sólidos como corazón y riñones. Ahí tienen un fenotipo inmaduro que se relaciona con bajas concentraciones de proteínas del MHC y las moléculas coestimuladoras de B7 (sección 2-10), de modo que aún no están equipadas para estimular células T indiferenciadas. Las células dendríticas inmaduras también comparten con sus parientes cercanos, los macrófagos, la capacidad de reconocer e ingerir patógenos mediante receptores que reconocen patro-

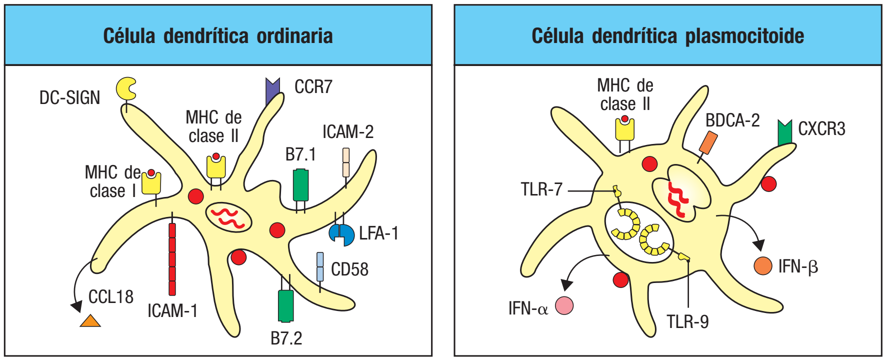


Fig. 8-11. Las células dendríticas ordinarias y plasmocitoides tienen diferentes funciones en la respuesta inmunitaria. Las células dendríticas ordinarias maduras (panel de la izquierda) se dedican principalmente a la activación de células T indiferenciadas. Existen varios subgrupos de células dendríticas ordinarias, pero todas procesan antígenos de modo eficiente, y cuando son maduras expresan proteínas del MHC y moléculas coestimuladoras para cebar células T indiferenciadas. Las proteínas de superficie celular expresadas por las células dendríticas maduras se describen en el texto. Las células dendríticas inmaduras no portan muchas de las moléculas de superficie celular mostradas aquí, pero tienen numerosos receptores de superficie que reconocen moléculas patógenas, incluidos la mayor parte de los receptores tipo Toll (TLR). Las células dendríticas plasmocitoides (panel de la derecha) son centinelas que detectan principalmente infecciones víricas y secretan grandes cantidades de interferones de clase I. Esta categoría de células dendríticas es menos eficiente para cebar células T indiferenciadas pero expresa los receptores intracelulares TLR-7 y TLR-9 para detectar infecciones víricas.

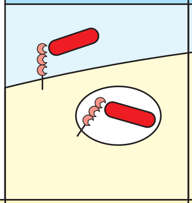
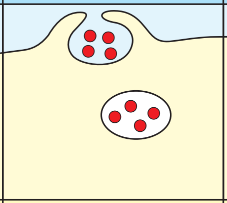
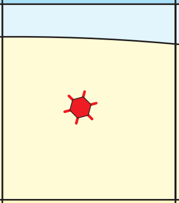
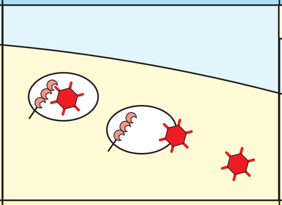
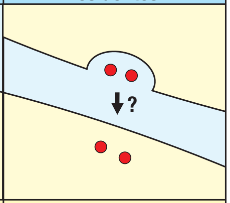
	Vías de procesamiento y presentación de antígenos por células dendríticas				
	Fagocitosis mediada por receptores	**Macropinocitosis**	**Infección vírica**	**Presentación cruzada después de captación por fagocitosis y macropinocitosis**	**Transferencia de células dendríticas entrantes a células dendríticas residentes**
					
Tipo de patógeno presentado	Bacterias extracelulares	Bacterias extracelulares, antígenos solubles, partículas víricas	Virus	Virus	Virus
Moléculas del MHC cargadas	MHC de clase II	MHC de clase II	MHC de clase I	MHC de clase I	MHC de clase I
Tipo de célula T indiferenciada activada	Células T CD4	Células T CD4	Células T CD8	Células T CD8	Células T CD8

Fig. 8-12. Las diferentes vías por las cuales las células dendríticas pueden captar, procesar y presentar antígenos proteínicos. Se considera que la captación de antígenos hacia el sistema endocítico, ya sea mediante fagocitosis mediada por receptor o por macropinocitosis, es la principal vía para enviar péptidos a las moléculas del MHC de clase II a fin de que sean presentados a células T CD4 (dos primeros paneles). Se piensa que la producción de antígenos en el citosol, por ejemplo como resultado de infección vírica, es la principal ruta para enviar péptidos a las moléculas del MHC de clase I a fin de que los presenten a células T CD8 (tercer panel). Sin embargo, es posible que antígenos exógenos captados en la vía endocítica sean llevados al citosol para su ulterior envío a moléculas del MHC de clase I a fin de que sean presentados a células T CD8, un proceso llamado presentación cruzada (cuarto panel). Por último, parece ser que los antígenos son transmitidos de una célula dendrítica a otra para su presentación a células T CD8, aunque siguen siendo inciertos los detalles de esta vía (quinto panel).

nes moleculares relacionados con patógenos, y son muy activas en la captación de antígenos por fagocitosis a través de receptores como la lectina DEC 205. Otros antígenos extracelulares son captados en forma inespecífica por el proceso de **macropinocitosis**, en el cual se sepultan grandes volúmenes de líquido circundante.

8-6 Las células dendríticas procesan antígenos de una amplia gama de patógenos

Gracias a los diversos mecanismos para captar material extracelular las células dendríticas presentan antígenos de casi cualquier tipo de agente patógeno (fig. 8-12). La primera ruta es a través de receptores fagocíticos como el receptor de manosa y DEC 205. Estos receptores reconocen una amplia variedad de bacterias y virus. Los antígenos captados de esta manera ingresan en la vía endocítica, en la cual pueden ser procesados y presentados sobre moléculas del MHC de clase II (cap. 5) para su reconocimiento por células T CD4. Algunos microorganismos han adquirido por evolución los medios para escapar al reconocimiento por receptores fagocíticos (cap. 2), pero estos agentes pueden ser captados por células dendríticas hísticas mediante macropinocitosis e ingresar en la vía endocítica de esa manera (fig. 8-12).

Una segunda vía es el ingreso directo en el citosol, por ejemplo a través de la infección vírica. Las células dendríticas revisten importancia especial para estimular las respuestas de células T a virus, que no inducen actividad coestimuladora en otros tipos de células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas son susceptibles a la infección por una gran cantidad de virus, los cuales ingresan en la célula y se unen a proteínas de superficie celular que actúan como receptores de entrada para el virus. Éstos penetran en el citoplasma de las células dendríticas y sintetizan sus proteínas utilizando la maquinaria de síntesis de proteína de esas células. El resultado es el procesamiento proteasómico de proteínas víricas y la presentación en la superficie de péptidos víricos unidos a moléculas del MHC de clase I, como ocurre en cualquier otro tipo de célula infectada por virus (cap. 5). Esto permite a las células dendríticas presentar antígeno a las células T indiferenciadas y activarlos. Los receptores de éstos reconocen antígenos presentados en moléculas del MHC de clase I. Las células T CD8 efectoras son células citotóxicas capaces de reconocer células infectadas por virus y destruirlas.

La captación de partículas víricas extracelulares por fagocitosis o macropinocitosis en la vía endocítica también puede llevar a la presentación de péptidos víricos en moléculas del MHC de clase I, un fenómeno conocido como presentación cruzada. Esto se debe al procesamiento de antígenos por una vía alternativa

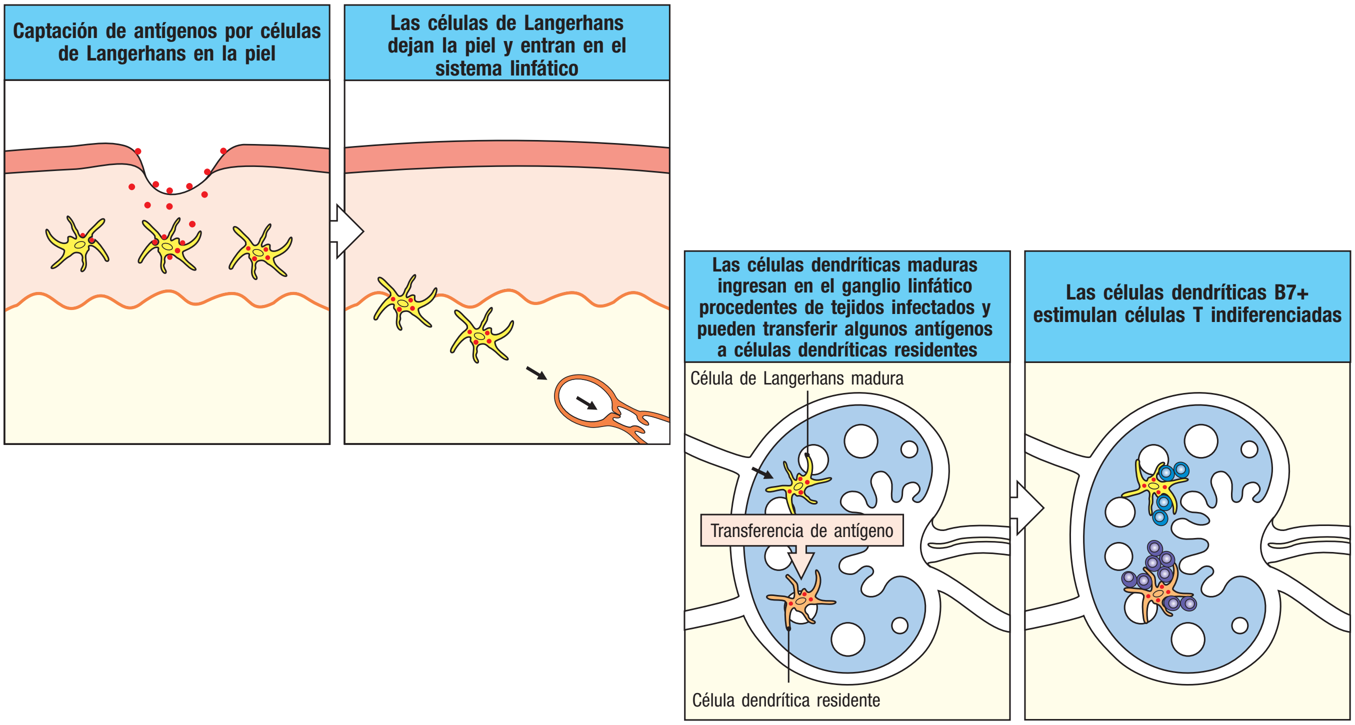

Captación de antígenos por células de Langerhans en la piel
Las células de Langerhans dejan la piel y entran en el sistema linfático
Las células dendríticas maduras ingresan en el ganglio linfático procedentes de tejidos infectados y pueden transferir algunos antígenos a células dendríticas residentes
Célula de Langerhans madura
Transferencia de antígeno
Célula dendrítica residente
Las células dendríticas B7+ estimulan células T indiferenciadas

Fig. 8-13. Las células de Langerhans captan antígeno en la piel, migran a los órganos linfáticos periféricos y presentan antígenos extraños a las células T. Las células de Langerhans (en amarillo) son células dendríticas inmaduras. Ingieren antígeno de diversas maneras pero carecen de actividad coestimuladora (primer panel). En presencia de infección, captan antígeno localmente y migran a los ganglios linfáticos (segundo panel). Ahí se diferencian en células dendríticas que ya no son capaces de ingerir antígeno pero poseen actividad coestimuladora. Ahora pueden cebar tanto células T CD8 como T CD4 indiferenciadas. En el caso de algunas infecciones víricas, como la del virus del herpes simple, al parecer algunas células dendríticas que llegan desde el sitio de infección son capaces de transferir antígeno a células dendríticas residentes (en anaranjado) en los ganglios linfáticos (tercer panel) para la presentación de antígenos restringidos por MHC de clase I a células T CD8 indiferenciadas (cuarto panel).

a la vía endocítica habitual, como se describe en la sección 5-4. Por esta vía, los virus que no son capaces de infectar células dendríticas pueden, no obstante, inducir respuestas antivíricas eficaces de células T CD8. Así, cualquier infección vírica puede llevar a la generación de células T efectoras CD8 citotóxicas. Además, los péptidos víricos presentados en las moléculas del MHC de clase II de las células dendríticas activan células T CD4 indiferenciadas, lo que causa la producción de células T efectoras CD4 que estimulan la generación de anticuerpos antivíricos por células B y forman citocinas que intensifican la respuesta inmunitaria.

En algunos casos, como en infecciones por virus del herpes simple o de la gripe, es posible que las células dendríticas que migran a los ganglios linfáticos desde tejidos periféricos no sean las mismas que finalmente presentan antígeno a células T indiferenciadas. En el herpes simple, por ejemplo, células dendríticas inmaduras que residen en la piel llamadas células de Langerhans capturan antígeno en la piel y lo transportan a los ganglios linfáticos que drenan la zona (fig. 8-13). Aquí, parte del antígeno se transfiere a un subgrupo CD8+ de células dendríticas que reside en el ganglio linfático, las cuales parecen ser las células dendríticas dominantes responsables de iniciar células T CD8 indiferenciadas para su transformación en células T citotóxicas antivirales en esta enfermedad. Ello significa que si bien los virus que infectan células dendríticas las destruyen con rapidez, aun así es posible que se presenten antígenos víricos a células dendríticas no infectadas que entonces captan el antígeno por presentación cruzada y han sido activadas a través de sus TLR y por quimiocinas.

Las células de Langerhans son típicas células dendríticas ordinarias inmaduras. Realizan activamente la fagocitosis y contienen grandes gránulos llamados gránulos de Birbeck. Constituyen un compartimiento endosómico de reciclaje que se forma cuando se acumula langerina, una lectina transmembrana con especificidad de unión a manosa. En presencia de una infección de la piel, las células de Langerhans captan antígenos patógenos por cualquiera de las rutas antes mencionadas. El encuentro con patógenos también induce su migración a los ganglios linfáticos regionales (fig. 8-13). Aquí pierden rápidamente su capacidad de captar antígeno pero por un breve lapso incrementan la síntesis de moléculas del MHC. Al llegar al ganglio linfático también expresan moléculas B7 coestimuladoras y grandes cantidades de moléculas de adhesión, lo cual las faculta para interactuar con células T específicas de antígeno. De este modo las células de Langerhans capturan antígenos de patógenos invasores y se diferencian en células dendríticas maduras que están especialmente adaptadas para presentar estos antígenos y activar células T indiferenciadas.

Se piensa que las células dendríticas presentan antígenos de hongos y parásitos así como de virus y bacterias. Por ejemplo, las células dendríticas inmaduras que residen en el bazo están adaptadas para obtener muestras de antígenos de agentes infecciosos (como los parásitos del paludismo, que se encuentran en la sangre) e inducir respuesta inmunitaria intensa de células T contra esos microorganismos después de recibir estímulos derivados de los patógenos que las hacen madurar. Las células dendríticas también presentan aloantígenos de órganos trasplantados, con lo que desencadenan el rechazo de injerto (cap. 14), y presentan los antígenos proteínicos ambientales que desencadenan la sensibilización que desemboca en alergias (cap. 13). En principio, cualquier antígeno no propio será inmunógeno si es captado y luego presentado por una célula dendrítica activada. El comportamiento normal de las células dendríticas es migrar, y estímulos como el trasplante fomentan dicha migración, lo que se acompaña de activación del endotelio linfático; tal es la causa de que las células dendríticas estimulen con tal potencia reacciones contra tejidos trasplantados.

8-7 La señalización por TLR inducida por patógenos en células dendríticas inmaduras activa su migración a órganos linfáticos y fomenta el procesamiento antigénico

A continuación se describen con más detalle los pasos de la maduración de las células dendríticas. Actuando juntas de manera que aún no se comprenden del todo, la señalización por TLR y por las señales recibidas a través de quimiocinas convierten las células dendríticas inmadura que residen en tejidos periféricos en células dendríticas maduras que llegan a los tejidos linfáticos. Cuando ocurre una infección, las células dendríticas reconocen moléculas patógenas como lipopolisacáridos (LPS) bacterianos o residuos de manosa por medio de receptores como TLR y DEC 205, y esto desencadena su activación (fig. 8-14, panel superior). Estas señales son de importancia primordial para determinar si se iniciará una inmunorreacción adaptativa. Múltiples miembros de la familia de los TLR se expresan en células dendríticas hísticas y se piensa que participan en la detección y señali-

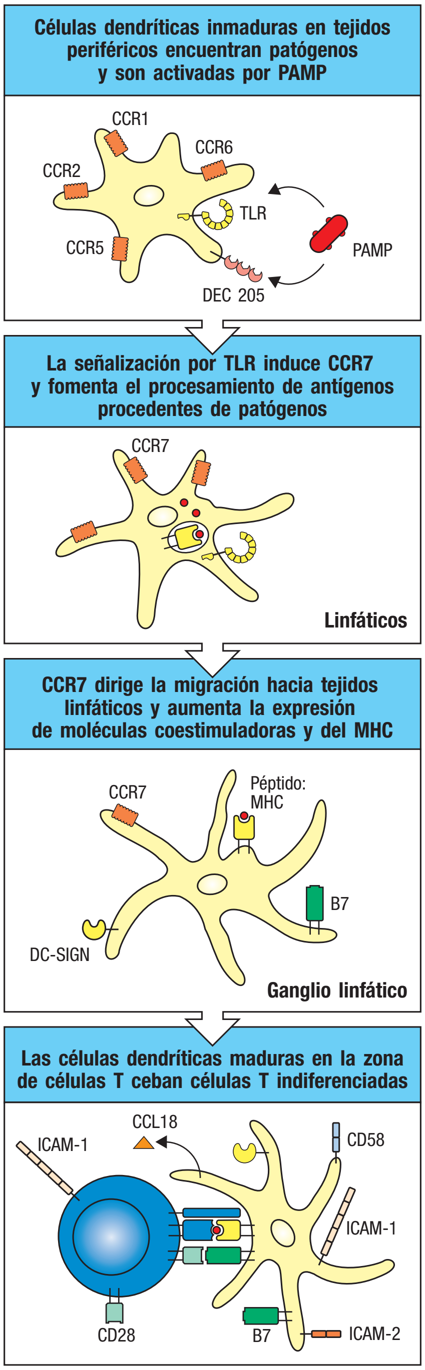

Células dendríticas inmaduras en tejidos periféricos encuentran patógenos y son activadas por PAMP
CCR1
CCR6
CCR2
TLR
CCR5
PAMP
DEC 205
La señalización por TLR induce CCR7 y fomenta el procesamiento de antígenos procedentes de patógenos
CCR7
Linfáticos
CCR7 dirige la migración hacia tejidos linfáticos y aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras y del MHC
CCR7
Péptido: MHC
B7
DC-SIGN
Ganglio linfático
Las células dendríticas maduras en la zona de células T ceban células T indiferenciadas
CCL18
ICAM-1
CD58
ICAM-1
CD28
B7
ICAM-2

Fig. 8-14. Las células dendríticas ordinarias maduran cuando menos en dos etapas definidas para convertirse en potentes células presentadoras de antígeno en tejidos linfáticos periféricos. Las células dendríticas inmaduras se originan a partir de progenitoras en la médula ósea y migran por la sangre, desde donde pasan a la mayor parte de los tejidos y los pueblan, incluida alguna entrada directa a tejidos linfáticos periféricos. El ingreso en tejidos específicos se basa en los receptores de quimiocina específicos que expresan: CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CXCR1 y CXCR2 (por sencillez no se ilustran todos aquí). Las células dendríticas inmaduras de los tejidos tienen gran capacidad fagocítica a través de receptores como DEC 205 y realizan la macropinocitosis activamente, pero no expresan moléculas coestimuladoras. Portan la mayor parte de los diferentes tipos de receptores tipo Toll (TLR) (texto). En sitios de infección, las células dendríticas maduras se exponen a patógenos, lo cual causa la activación de sus TLR (panel superior). La señalización por TLR hace que las células dendríticas sean capacitadas y comiencen a madurar, lo que implica la inducción del receptor de quimiocina CCR7. La señalización por TLR también incrementa el procesamiento de antígenos captados en fagosomas (segundo panel). Las células dendríticas que expresan CCR7 son sensibles a CCL19 y CCL21, lo cual las dirige a los tejidos linfáticos de drenaje. CCL19 y CCL21 aportan señales de maduración adicionales, de lo que resultan mayores concentraciones de moléculas B7 coestimuladoras y moléculas del MHC. También expresan altos valores de la molécula de adhesión específica de células dendríticas DC-SIGN (tercer panel). En el ganglio linfático de drenaje, las células dendríticas ordinarias maduras se han transformado en potentes activadoras de células T indiferenciadas pero ya no son fagocíticas. Expresan B7.1, B7.2 y altas concentraciones de moléculas del MHC de clases I y II, así como altas concentraciones de las moléculas de adhesión ICAM-1, ICAM-2, LFA-1, DC-SIGN y CD58 (panel inferior).

zación de la presencia de las diversas clases de patógenos (fig. 2-16). En el ser humano, las células dendríticas ordinarias expresan todos los TLR conocidos excepto TLR-9, que no obstante se expresa en células dendríticas plasmocitoides junto con TLR-1 y TLR-7, así como otros TLR en menor medida. Otros receptores capaces de unirse a patógenos, como receptores de complemento o receptores fagocíticos como el receptor de manosa, pueden contribuir a la activación de células dendríticas así como a la fagocitosis.

La señalización por TLR da por resultado un cambio significativo en los receptores de quimiocina expresados por células dendríticas, lo que facilita su entrada en tejidos linfáticos periféricos (fig. 8-14, segundo panel). Este cambio en el comportamiento de las células dendríticas a menudo se denomina **capacitación**, ya que las células ahora están inmersas en el programa de diferenciación que les permitirá activar células T. La señalización por TLR induce la expresión del receptor CCR7, que hace a las células dendríticas activadas sensibles a la quimiocina CCL21 producida por tejidos linfáticos e induce su migración por los linfáticos hacia los tejidos linfáticos locales. Las células T tienen que cruzar el endotelio de la vénula para salir de la sangre y llegar a las zonas de células T, mientras que las células dendríticas que ingresan por los linfáticos aferentes pueden migrar directamente a las zonas de células T desde el seno marginal.

Las proteínas de patógenos que entran en las células dendríticas por fagocitosis son procesadas en el compartimiento endocítico para su presentación por moléculas del MHC de clase II (figura 8-14, segundo panel). Hace poco se reconoció que la eficiencia del procesamiento de antígeno por este compartimiento endocítico se incrementa en gran medida por señales que emiten los TLR. Ello se demostró en experimentos en los cuales fue posible rastrear la generación de complejos péptido:MHC hasta partículas fagocitadas que contenían proteínas antigénicas específicas, ligandos de TLR o ambas cosas. Los fagosomas en que las proteínas antigénicas se colocalizaron en una partícula con ligandos de TLR, como LPS bacterianos, generaron de manera eficiente complejos péptido:MHC específicos, mientras que en ausencia de ligandos de TLR colocalizados hubo menos o ninguno de tales complejos. Al parecer éste es un mecanismo para unir la señalización por TLR dentro de un fagosoma con el procesamiento de antígeno y la carga de péptido:MHC dentro del mismo fagosoma, lo que permite a las células dendríticas clasificar las diversas fuentes de antígeno en las que representan lo propio y las que representan lo ajeno. Este mecanismo envía de manera preferencial péptidos derivados del patógeno al fondo de complejos péptido:MHC que se transportan a la superficie de las células dendríticas, donde pueden ser presentados a células T indiferenciadas en el contexto de la coestimulación.

Se piensa que además de inducir la migración a tejido linfático, la señalización por CCL21 a través de CCR7 contribuye a los cambios adicionales encaminados a la maduración que ocurren en las células dendríticas, de modo que para el momento en que llegan a la zona de células T en los órganos linfáticos tienen un fenotipo del todo distinto (fig. 8-14, tercer panel). Como células dendríticas maduras dentro de tejidos linfáticos, ya no son capaces de engullir antígenos por fagocitosis o macropinocitosis. Sin embargo, ahora expresan muy altas concentraciones de moléculas del MHC de clase I y clase II longevas, lo cual las faculta para presentar de manera estable péptidos de antígenos ya captados y procesados. Y lo que es igualmente importante, para este tiempo también tienen altas concentraciones de moléculas B7 coestimuladoras en su superficie. Éstas son dos glucoproteínas transmembrana con relación estructural llamadas B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86), las cuales emiten señales coestimuladoras al interactuar con receptores en células T indiferenciadas. Las células dendríticas maduras también expresan muy altas concentraciones de moléculas de adhesión, incluida DC-SIGN, y secretan la quimiocina CCL18, que de manera específica atrae células T indiferenciadas. Juntas, estas propiedades permiten a las células dendríticas inducir intensas respuestas en células T indiferenciadas (figura 8-14, panel inferior).

A pesar del incremento en la presentación de antígenos de patógenos, las células dendríticas también presentan algunos péptidos propios, lo cual podría constituir un problema para el mantenimiento de la autotolerancia. Sin embargo, el timo depura el repertorio de receptores de células T que reconocen péptidos propios presentados por células dendríticas (cap. 7), y de este modo se evitan las respuestas de células T contra autoantígenos ubicuos. Además, las células dendríticas hísticas que llegan al final de su lapso de vida en los tejidos sin haber sido activadas por infección también viajan por los linfáticos hasta el tejido linfático local. Portan complejos antígeno propio:MHC en su superficie, derivados de la degradación de sus propias proteínas y de proteínas hísticas presentes en el líquido extracelular. Pero dado que estas células no expresan las moléculas coestimuladoras apropiadas, no tienen la misma capacidad de activar células T indiferenciadas que células dendríticas maduras activadas. Aunque aún son inciertos los detalles, se piensa que la presentación de péptidos propios por tales células dendríticas inmaduras o no capacitadas induce en cambio un estado de falta de respuesta de las células T indiferenciadas a estos antígenos.

Se cree que la degradación intracelular de patógenos revela componentes de los mismos, diferentes de péptidos que inducen la activación de células dendríticas. Por ejemplo, el DNA bacteriano o vírico que contiene motivos dinucleótido de CpG no metilados induce la activación rápida de células dendríticas, tal vez como consecuencia del reconocimiento del DNA por TLR-9, que está presente en vesículas intracelulares (fig. 2-17). La exposición a DNA bacteriano activa vías de señalización por NFκB y proteincinasa activada por mitógeno (cinasa MAP) (fig. 6-34), lo que lleva a la producción de citocinas como IL-6, IL-12, IL-18 e interferón (IFN) α y γ por las células dendríticas. A su vez, estas citocinas actúan en tales células para aumentar la expresión de moléculas coestimuladoras. Las proteínas de choque térmico son otro constituyente interno de las bacterias que puede activar la función de presentación de los antígenos de las células dendríticas. Se piensa que algunos virus son reconocidos por TLR dentro de dichas células como consecuencia de la producción de RNA bicatenario en el transcurso de su duplicación. Como se expone en la sección 2-29, la infección vírica también induce producción de IFN-α e IFN-β por todos los tipos de células infectadas; ambos interferones pueden activar células dendríticas para incrementar la expresión de moléculas coestimuladoras.

Se cree que la inducción de actividad coestimuladora en células presentadoras de antígeno por constituyentes microbianos comunes permite al sistema inmunitario distinguir entre antígenos de agentes infecciosos y antígenos relacionados con proteínas innocuas, incluidas proteínas propias. De hecho, muchas proteínas ajenas no inducen una inmunorreacción cuando se inyectan solas, tal vez porque no inducen actividad coestimuladora en células presentadoras de antígeno. Sin embargo, cuando tales antígenos proteínicos se mezclan con bacterias, se tornan inmunógenos, porque las bacterias inducen la actividad coestimuladora esencial en células que ingieren la proteína. Las bacterias usadas de esta manera se conocen como coadyuvantes (Apéndice I, sección A-4). En el capítulo 14 se revisa cómo es que las proteínas propias mezcladas con coadyuvantes bacterianos pueden inducir enfermedades autoinmunitarias, lo que ilustra la importancia crucial de la regulación de la actividad coestimuladora en la discriminación entre lo propio y lo ajeno.

8-8 Las células dendríticas plasmocitoides detectan infecciones víricas y generan abundantes interferones tipo I y citocinas proinflamatorias

Las células dendríticas ordinarias consideradas en las secciones previas tienen que ver principalmente con la activación de células T indiferenciadas. El linaje de células dendríticas plasmocitoides tiene una función importante como auxiliar en la modificación de la respuesta inmunitaria, en particular contra virus. Estas células dendríticas expresan CXCR3, un receptor para las quimiocinas CXCL9, CXCL10 y CXCL11, que son inducidas en tejido linfoide por las citocinas IFN-γ. De este modo, tales células migran de la sangre a ganglios linfáticos en que se desarrolla una respuesta inflamatoria a un patógeno. Las células dendríticas plasmocitoides humanas se reconocieron inicialmente como una población poco común de células de sangre periférica que producen abundante interferón tipo I (IFN-α e IFN-β) en respuesta a virus. Tales células, también llamadas **células productoras de interferón (IPC)**, carecían de proteínas marcadoras de superficie que las identificaran como células T, células B, monocitos o linfocitos citolíticos, pero expresaban moléculas del MHC de clase II, lo que sugería un origen linfocítico. Con el tiempo se identificaron marcadores específicos, como BDCA-2 y Siglec-H (sección 8-5), que respectivamente distinguen las células dendríticas plasmocitoides humanas y murinas de otras poblaciones leucocíticas.

Las células dendríticas plasmocitoides expresan un subgrupo de TLR, en particular TLR-7 y TLR-9. Estos TLR se localizan en el compartimiento endosómico y dan sensibilidad a virus de RNA monocatenario y a los residuos CpG no metilados presentes en los genomas de muchos virus de DNA. Se ha demostrado la necesidad de que haya TLR para detectar infecciones por virus de DNA, por ejemplo debido a que las células dendríticas plasmocitoides deficientes en TLR-9 son incapaces de generar interferones tipo I en respuesta al virus del herpes simple. Se piensa que algunos de los marcadores específicos para estas células, como Siglec-H, participan en la captura de virus u otros patógenos y su envío a los TLR intracelulares. Además, las células dendríticas plasmocitoides humanas y murinas son capaces de generar la citocina proinflamatoria IL-12, aunque la cantidad suele ser menor que la producida por células dendríticas ordinarias. Como se vio en la sección 2-29, los interferones tipo I estimulan una rápida respuesta antiviral en células somáticas no infectadas; estos interferones también tienen el efecto de promover el desarrollo y la maduración de células dendríticas a partir de monocitos sanguíneos. Las células dendríticas plasmocitoides expresan menos MHC de clase II y moléculas coestimuladoras en su superficie y procesan antígenos de modo menos eficiente que la variedad ordinaria. Por estas razones, tales células son menos eficaces para sustentar la proliferación de células T indiferenciadas específicas de antígenos y por ello se piensa que no son importantes para iniciar en forma directa inmunorreacciones de células T.

Sin embargo, pueden actuar como células colaboradoras para la presentación de antígenos por las células dendríticas ordinarias. En estudios con ratones infectados por la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes* se descubrió que ocurre una interacción entre células dendríticas ordinarias y plasmocitoides. En condiciones normales, la estimulación por bacterias o por ligando de TLR-9 sintético que contenga CpG induce a las células dendríticas ordinarias a producir un pulso rápido de la citocina IL-15, seguida de la generación sostenida de IL-12. La IL-12 producida por células dendríticas ordinarias es importante para impulsar el tipo específico de respuesta de células CD-4 que es eficaz contra esas bacterias, como se muestra más adelante. Cuando se eliminó de manera experimental la IL-15 o las células dendríticas plasmicitoides, disminuyó la producción de IL-12 por células dendríticas ordinarias, y los ratones se tornaron susceptibles a *Listeria*. Parece ser que la IL-15 producida como resultado de la estimulación de TLR actúa en un ciclo autocrino para inducir la expresión de la proteína transmembrana **CD40** en las células dendríticas ordinarias. Al mismo tiempo, la señalización vía TLR-9 induce la expresión de la proteína transmembrana **ligando de CD40** (CD40L o CD154; así llamado porque se une a CD40) en las células dendríticas plasmocitoide, lo cual permite a éstas desencadenar la señalización por CD40 en las células dendríticas ordinarias, lo que tiene el efecto de mantener su producción de IL-12.

8-9 Los macrófagos son fagocitos que pueden ser inducidos por patógenos para presentar antígenos extraños a células T indiferenciadas

Los otros dos tipos que pueden actuar como células presentadoras de antígeno a células T indiferenciadas son macrófagos y células B. Como se muestra en el capítulo 2, muchos de los microorganismos que ingresan al cuerpo sufren fagocitosis, que constituyen una primera línea de defensa innata inespecífica de antígenos contra la infección. Sin embargo, los patógenos han desarrollado muchos mecanismos para evitar la destrucción por la inmunidad innata. Uno de ellos consiste en oponerse a las propiedades destructoras de los fagocitos. Los macrófagos que han captado e ingerido microorganismos, pero que no han podido destruirlos, contribuyen a la inmunorreacción adaptativa al actuar como células presentadoras de antígenos. Como se revisa más adelante en este capítulo, la inmunorreacción adaptativa a su vez es capaz de fomentar las capacidades microbicidas y fagocíticas de esas células de modo que puedan destruir al patógeno.

Además de residir en los tejidos, los macrófagos se encuentran en órganos linfáticos (fig. 8-10). Se ubican en muchas regiones del ganglio linfático, en particular en el seno marginal, donde la linfa eferente ingresa al tejido linfático, y en los cordones medulares, donde se colecta la linfa eferente antes de fluir a la sangre (fig. 1-18). Su principal función es fagocitar microorganismos y partículas de antígeno y de este modo impedir que ingresen en la sangre. Si bien los macrófagos procesan microorganismos y antígenos fagocitados y exponen antígenos peptídicos en su superficie en conjunto con moléculas coestimuladoras, se piensa que su función principal en los tejidos linfáticos es actuar como fagocitos de patógenos y de linfocitos apoptósicos.

Los macrófagos en reposo tienen pocas o ninguna molécula del MHC de clase II en su superficie, y no expresan B7. La expresión de moléculas del MHC de clase II y de B7 es inducida por la ingestión de microorganismos y el reconocimiento de sus patrones moleculares ajenos. Los macrófagos, como células dendríticas hísticas, tienen una variedad de receptores que reconocen componentes de la superficie microbiana, como el receptor de manosa, el receptor fagocítico, receptores de complemento y varios TLR (cap. 2). Tales receptores participan en la fagocitosis de microorganismos y en la señalización para la secreción de citocinas proinflamatorias, que reclutan y activan más fagocitos. Los receptores fagocíticos funcionan de modo similar a los propios de las células dendríticas hísticas y de esta forma permiten al macrófago funcionar como una célula presentadora de antígeno. Una vez fijos, los microorganismos se fagocitan y degradan en los fagosomas y fagolisosomas, lo que genera péptidos que pueden ser presentados por moléculas del MHC de clase II. Al mismo tiempo, los receptores que reconocen estos microorganismos transmiten una señal que lleva a la expresión de moléculas del MHC de clase II y B7.

Los macrófagos fagocitan continuamente células muertas o moribundas, que son fuentes ricas en antígenos propios, por lo cual reviste particular importancia que no activen células T en ausencia de infección microbiana. En especial, las células de Kupffer de los sinusoides hepáticos y los macrófagos de la pulpa roja esplénica eliminan de la sangre grandes cantidades de células moribundas cada día. Las células de Kupffer expresan poco MHC de clase II y nada de TLR-4, el receptor que señaliza la presencia de LPS bacteriano. Así, aunque estos macrófagos generan grandes cantidades de antígenos propios en sus endosomas, no es probable que induzcan una reacción autoinmunitaria.

En la actualidad existen muy pocos datos de que los macrófagos siquiera inicien inmunidad de células T, de modo que es probable que su expresión de moléculas coestimuladoras sea más importante para expandir respuestas primarias o secundarias ya iniciadas por células dendríticas. Podría considerarse que esto es importante en el caso de células efectoras o células T de memoria que ingresan en el sitio de infección.

8-10 Las células B son muy eficientes para presentar antígenos que se unen a su inmunoglobulina de superficie

Los macrófagos no captan antígenos solubles de modo eficiente. En cambio, las células B están en particular adaptadas para unirse a moléculas solubles específicas a través de su inmunoglobulina de superficie, e interiorizan las moléculas unidas por medio de endocitosis mediada por receptores. Si el antígeno contiene un componente proteínico, el linfocito B procesa la proteína interiorizada hasta convertirla en fragmentos peptídicos, que luego expone como complejos péptido:

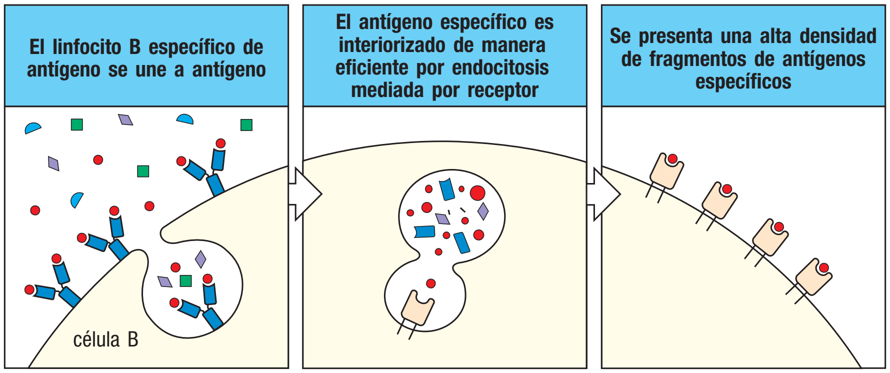

El linfocito B específico de antígeno se une a antígeno
El antígeno específico es interiorizado de manera eficiente por endocitosis mediada por receptor
Se presenta una alta densidad de fragmentos de antígenos específicos
célula B

Fig. 8-15. Las células B utilizan su inmunoglobulina de superficie para presentar antígeno específico de modo muy eficiente a células T. La inmunoglobulina de superficie permite a las células B unirse a antígenos específicos e interiorizarlos de modo muy eficiente, en especial si los antígenos se hallan como una proteína soluble, como es el caso de la mayor parte de las toxinas. El antígeno interiorizado se procesa en vesículas intracelulares, donde se une a moléculas del MHC de clase II. Las vesículas se transportan a la superficie celular, donde los complejos péptido ajeno:MHC de clase II pueden ser reconocidos por células T. Cuando el antígeno proteínico no es específico para el receptor del linfocito B, su interiorización es ineficiente y sólo unos pocos fragmentos de esas proteínas son presentados después en la superficie del linfocito B (no se muestra).

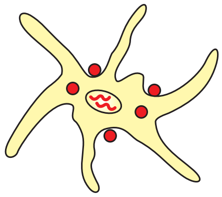
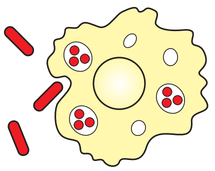
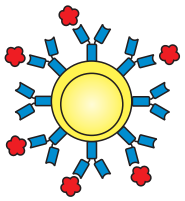
MHC de clase II. Este mecanismo de captación de antígenos tiene eficiencia extraordinaria, y concentra el antígeno específico en la vía endocítica. Las células B también expresan de manera constitutiva altas concentraciones de moléculas del MHC de clase II, y de este modo en la superficie de estas células hay grandes concentraciones de complejos péptido:MHC de clase II específicos (fig. 8-15). Esta vía de presentación de antígenos permite el direccionamiento de células B por células T específicas de antígeno, lo que impulsa su diferenciación, como se describe en el capítulo 9.

Las células B no expresan actividad coestimuladora de manera constitutiva, pero, como en el caso de células dendríticas y macrófagos, pueden ser inducidas por diversos componentes microbianos para que expresen moléculas B7. De hecho, B7.1 se identificó como una proteína de células B activadas por LPS, y B7.2 se expresa de manera predominante en células B *in vivo*. Estas observaciones ayudan a explicar porqué es esencial inyectar en forma simultánea coadyuvantes bacterianos a fin de producir una inmunorreacción a proteínas solubles como ovalbúmina, lisozima de clara de huevo y citocromo *c*, que suelen requerir de células B como células presentadoras de antígeno. El requisito de actividad coestimuladora inducida también ayuda a explicar por qué, aunque las células B presentan proteínas solubles de manera eficiente, es improbable que inicien una respuesta inmunitaria contra proteínas propias solubles en ausencia de infección.

Si bien mucho de lo que se sabe del sistema inmunitario en general y de las respuestas de células T en particular proviene del estudio de las inmunorreacciones contra inmunógenos proteínicos solubles presentados por células B, no es clara la importancia de éstas en la iniciación de células T indiferenciadas en respuestas inmunitarias naturales. Los antígenos proteínicos solubles no abundan durante las infecciones; la mayor parte de los antígenos naturales, como bacterias y virus, son partículas, y las toxinas bacterianas solubles actúan al unirse a superficies celulares y por tanto sólo se hallan en bajas concentraciones en solución. Algunos inmunógenos naturales ingresan en el cuerpo como moléculas solubles: son ejemplos toxinas de insectos, anticoagulantes inyectados por insectos hematófagos, venenos de serpientes y muchos alergenos. Sin embargo, las células dendríticas hísticas también podrían activar células T indiferenciadas que reconocen estos antígenos, ya que son capaces de captarlos por macropinocitosis. Aunque las células dendríticas hísticas podrían no concentrar esos antígenos del mismo modo en que lo hacen las células B específicas de antígenos, suelen tener mayor probabilidad de encontrar una célula T indiferenciada con una especificidad antigénica apropiada a que se pongan en contacto con células B limitadas a un número específico de antígenos. La probabilidad de que un linfocito B se tope con un célula T capaz de reconocer los antígenos peptídicos que aquél porta aumentan en gran medida una vez que una célula T indiferenciada se ha detenido en el tejido linfático al hallar su antígeno en la superficie de una célula dendrítica.

En la figura 8-16 se comparan los tres tipos de células presentadoras de antígeno. En cada uno de los tres tipos la expresión de actividad coestimuladora se controla de modo que induzca respuestas contra patógenos al tiempo que evita la inmunización contra lo propio.

Fig. 8-16. Propiedades de las diversas células presentadoras de antígeno. Células dendríticas, macrófagos y células B son los principales tipos celulares que intervienen en la presentación de antígenos ajenos a células T indiferenciadas. Estas células varían en modo de captación de antígenos, expresión de MHC de clase II, expresión de coestimuladores, tipo de antígeno que presentan de manera eficaz, ubicaciones en el cuerpo y moléculas de adhesión celular (no se muestran).

	Células dendríticas	**Macrófagos**	**Células B**
			
Captación de antígenos	+++ Macropinocitosis y fagocitosis por células dendríticas hísticas Infección vírica	Fagocitosis +++	Receptor específico de antígeno (Ig) ++++
Expresión de MHC	Baja en células dendríticas hísticas Alta en células dendríticas de tejidos linfáticos	Inducible por bacterias y citocinas – a +++	Aumentos constitutivos en la activación +++ a ++++
Suministro de coestimulador	Constitutiva por células dendríticas linfáticas no fagocíticas maduras ++++	Inducible – a +++	Inducible – a +++
Antígeno presentado	Péptidos Antígenos víricos Alergenos	Antígenos en partículas Patógenos intracelulares y extracelulares	Antígenos solubles Toxinas Virus
Localización	En todo el cuerpo	Tejido linfático Tejido conjuntivo Cavidades corporales	Tejido linfático Sangre periférica

Resumen

Se genera una respuesta inmunitaria adaptativa cuando células T indiferenciadas maduras hacen contacto con células presentadoras de antígenos activadas en los órganos linfáticos periféricos. A fin de asegurar que los escasos linfocitos T específicos de antígeno inspeccionen el cuerpo de manera eficaz en busca de las pocas células presentadoras de antígeno que portan patógenos, las células T recirculan en forma continua por los órganos linfáticos y de este modo pueden muestrear antígenos llevados por células presentadoras de antígeno desde muchos sitios de infección distintos. La migración de células T indiferenciadas hacia órganos linfáticos se guía por el receptor de quimiocina CCR7, que se une a la quimiocina CCL21 producida por células del estroma en las zonas de células T de órganos linfáticos periféricos. La L-selectina expresada por células T indiferenciadas inicia su rodamiento sobre las superficies especializadas del endotelio de las vénulas, y el contacto con CCL21 aquí induce un cambio de la integrina LFA-1 expresada por células T a una configuración con afinidad por la ICAM-1 expresada en el endotelio venular. Esto inicia una intensa respuesta de adhesión, diapédesis y migración de las células T hacia la zona de las mismas. Aquí, las células T indiferenciadas se encuentran con células dendríticas portadoras de antígenos. Existen dos poblaciones principales de células dendríticas, las ordinarias positivas para CD11c y las plasmocitoides. Las células dendríticas ordinarias inspeccionan en forma continua tejidos periféricos en busca de patógenos invasores, y son las encargadas de activar linfocitos indiferenciados. El contacto con patógenos envía señales a las células dendríticas a través de TLR y otros receptores que aceleran el procesamiento de antígeno y la producción de complejos péptido ajeno:MHC propio. La señalización por TLR también induce la expresión de CCR7 por las células dendríticas, lo cual dirige su migración a zonas de células T de órganos linfáticos periféricos, donde encuentran linfocitos T indiferenciados y los activan.

Algunos otros tipos celulares son capaces de actuar como células presentadoras de antígeno a linfocitos T indiferenciados, aunque las células dendríticas son los activadores más potentes de estos últimos y se piensa que inician la mayoría de las respuestas de éstos contra microorganismos patógenos. Los macrófagos ingieren con eficiencia antígenos en forma de partículas, como bacterias, y son inducidos por agentes infecciosos a expresar moléculas del MHC de clase II y actividad coestimuladora. La singular capacidad de las células B de unirse a antígenos proteínicos solubles e interiorizarlos por medio de sus receptores, y luego exhibir péptidos procesados como complejos péptido:MHC, podría ser importante para activar células T a fin de proporcionar ayuda específica de antígenos a las células B. En los tres tipos de células presentadoras de antígeno, la expresión de moléculas coestimuladoras se activa en respuesta a señales provenientes de receptores que también actúan en la inmunidad innata señalizando la presencia de agentes infecciosos.

Iniciación de células T indiferenciadas por células dendríticas activadas por patógenos

Las respuestas de células T se inician cuando un célula T CD4 o CD8 indiferenciada madura encuentra una células presentadora de antígeno adecuadamente activada que expone el ligando péptido:MHC apropiado. Se describió el tráfico de células T indiferenciadas y células dendríticas hacia zonas especializadas de los órganos linfáticos periféricos donde es posible que se encuentren unas a otras en las zonas de células T. A continuación se describe la generación de células T efectoras a partir de células T indiferenciadas. La activación y diferenciación de linfocitos T indiferenciados, a menudo llamada iniciación o cebamiento, es distinta de las últimas respuestas de células T efectoras a antígeno en sus células efectoras y de las respuestas de células T de memoria iniciadas en encuentros ulteriores con el mismo antígeno. La iniciación de células T CD8 indiferenciadas genera células T citotóxicas capaces de destruir directamente células infectadas por patógenos. Las células CD4 se transforman en una amplia variedad de tipos efectores dependiendo de la naturaleza de las señales que reciben durante su iniciación. La actividad efectora CD4 puede incluir citotoxicidad, pero más a menudo implica la secreción de un conjunto de citocinas que dirige la célula efectora para que emita una respuesta específica.

8-11 Moléculas de adhesión celular median la interacción inicial de células T indiferenciadas con células presentadoras de antígenos

Cuando migran por la región cortical del ganglio linfático, las células T indiferenciadas se unen de manera transitoria a cada célula presentadora de antígeno que encuentran. Las células dendríticas maduras se unen a células T indiferenciadas de modo muy eficiente a través de interacciones entre LFA-1, ICAM-3 y CD2 en la célula T e ICAM-1, ICAM-2, DC-SIGN y CD58 en las células dendríticas (fig. 8-17). La unión de ICAM-3 a DC-SIGN es exclusiva de la interacción entre células dendríticas y células T, mientras que las otras moléculas de adhesión actúan en forma sinérgica en la unión de linfocitos a los tres tipos de células presentadoras de antígenos. Quizá por esta sinergia ha sido difícil establecer la función precisa de cada molécula de adhesión. Las personas que carecen de LFA-1 pueden tener respuestas normales de células T, y al parecer esto también ocurre en ratones sometidos a ingeniería genética que carecen de CD2. No es de sorprender que hubiera suficiente redundancia en las moléculas que median las interacciones adhesivas de células T para permitir inmunorreacciones en ausencia de todas las demás; tal redundancia molecular se ha observado en otros procesos biológicos complejos.

La unión transitoria de células T indiferenciadas a células presentadoras de antígeno es crucial para dar tiempo a las células T a fin de que muestren grandes cantidades de moléculas del MHC en cada célula presentadora de antígenos, en busca de un péptido específico. En casos poco comunes en que una célula T indiferenciada reconoce un ligando péptido:MHC, la señalización a través del receptor de la célula T induce un cambio conformacional en LFA-1 que incrementa en

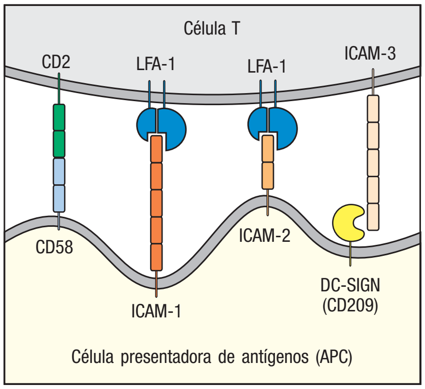


Fig. 8-17. Las moléculas de superficie celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas son importantes para las interacciones de linfocitos con células presentadoras de antígenos. En el encuentro inicial de células T con células presentadoras de antígenos, la unión de CD2 a CD58 de la célula presentadora de antígeno actúa en forma sinérgica con la unión de LFA-1 a ICAM-1 e ICAM-2. Una interacción que parece ser exclusiva de la interacción de células T indiferenciadas con células dendríticas es la que ocurre entre ICAM-3 del linfocito y DC-SIGN (CD209), una lectina tipo C que es específica de células dendríticas y se une a ICAM-3 con gran afinidad. LFA-1 es la integrina α_L:β_2 heterodimérica CD11a: CD18. ICAM-1, 2 y 3 también se conocen como CD54, CD102 y CD50, respectivamente.

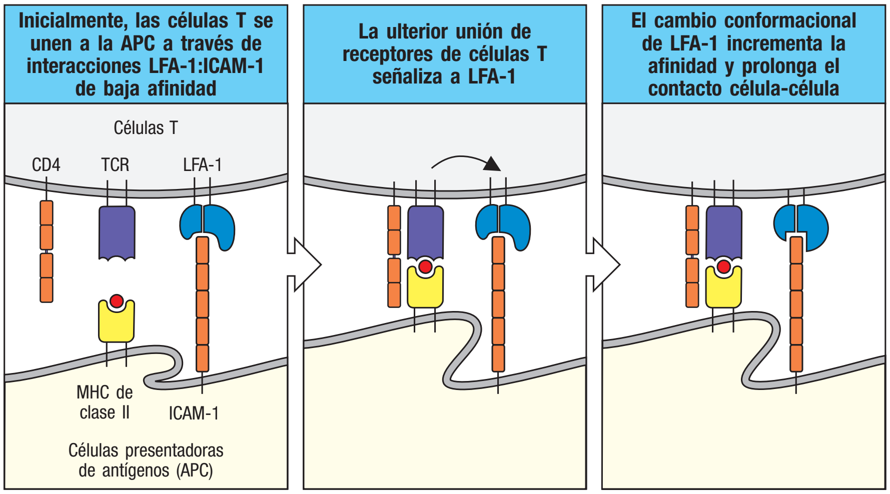

Inicialmente, las células T se unen a la APC a través de interacciones LFA-1:ICAM-1 de baja afinidad
La ulterior unión de receptores de células T señaliza a LFA-1
El cambio conformacional de LFA-1 incrementa la afinidad y prolonga el contacto célula-célula
Células T
CD4
TCR
LFA-1
MHC de clase II
ICAM-1
Células presentadoras de antígenos (APC)

Fig. 8-18. Las interacciones adhesivas transitorias entre células T y células presentadoras de antígeno son estabilizadas por el reconocimiento de antígeno específico. Cuando un célula T se une a su ligando específico en una célula presentadora de antígeno, la señalización intracelular a través del receptor de la célula T (TCR) induce un cambio conformacional en LFA-1 el cual hace que se una con mayor afinidad a ICAM en la célula presentadora de antígeno. La célula T mostrada aquí es CD4.

gran medida su afinidad por ICAM-1 e ICAM-2. Este cambio conformacional es el mismo que el inducido por la señalización a través de receptores de quimiocina durante la migración de células T indiferenciadas hacia un órgano linfático periférico (sección 8-2). El cambio en LFA-1 estabiliza la unión entre la célula T específica de antígeno y la célula presentadora de antígeno (fig. 8-18). La unión puede persistir por varios días, tiempo durante el cual las células T indiferenciadas proliferan y su progenie, que también se adhiere a la célula presentadora de antígenos, se diferencia en células T efectoras.

Sin embargo, la mayor parte de los encuentros de células T con células presentadoras de antígeno no dan por resultado el reconocimiento de un antígeno. En tal caso, las células T deben ser capaces de separarse con eficiencia de la célula presentadora de antígeno, de modo que puedan continuar migrando por el ganglio linfático hasta salir finalmente por el vaso linfático eferente y reingresar en la sangre para seguir circulando. La disociación, al igual que la unión estable, puede implicar también la señalización entre la célula T y las células presentadoras de antígeno, pero es poco lo que se sabe de este mecanismo.

8-12 Las células presentadoras de antígenos llevan tres tipos de señales para la expansión clonal y la diferenciación de células T indiferenciadas

La iniciación de células T indiferenciadas es controlada por varias señales. Como se explica en la introducción de este capítulo, aquí se adopta una terminología que divide estas señales en tres tipos: señales 1, 2 y 3. La primera comprende aquellas señales específicas de antígeno derivadas de la interacción de un complejo péptido:MHC específico con el receptor de célula T. El ensamblaje de los receptores de las células T con su antígeno peptídico es esencial para activar una célula T indiferenciada, pero incluso si también el correceptor, CD4 o CD8, se liga, ello no basta para estimular las células T a que proliferen y se diferencien en células T efectoras. La expansión clonal específica de antígeno de un célula T indiferenciada implica cuando menos otros dos tipos de señales, que son emitidas en general por la misma célula presentadora de antígeno. Estas señales adicionales se han dividido en las señales coestimuladoras que intervienen principalmente en favorecer (o inhibir) la supervivencia y expansión de las células T (señal 2), y las que intervienen sobre todo en dirigir la diferenciación de células T en los distintos subgrupos de células T efectoras (señal 3) (fig. 8-19).

La molécula coestimuladora mejor identificada de las que emiten la señal 2 es la molécula B7 (sección 8-6). Estos miembros homodiméricos de la superfamilia de las inmunoglobulinas se encuentran sólo en las superficies de células como las dendríticas, que estimulan la proliferación de células T indiferenciadas. Su fun-

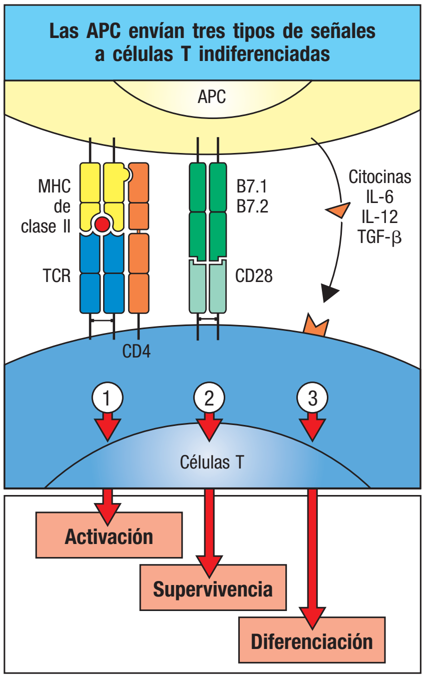


Fig. 8-19. Tres tipos de señales intervienen en la activación de células T indiferenciadas por células presentadoras de antígenos. La unión del complejo péptido ajeno:MHC propio por el receptor de la célula T y, en este ejemplo, un correceptor CD4, transmite una señal (flecha 1) a la célula T que le indica que ha encontrado antígenos. Para la activación eficaz de células T indiferenciadas se requiere que la misma célula presentadora de antígenos (APC) envíe una segunda señal (flecha 2), la señal coestimuladora. En este ejemplo, CD28 de la célula T que encuentra moléculas B7 en la célula presentadora de antígenos emite la señal 2, cuyo efecto neto es una mayor supervivencia y proliferación de la célula T que recibió la señal 1. ICOS y miembros de la familia del receptor de TNF también pueden proporcionar señales coestimuladoras. En el caso de las células T CD4 en particular, diferentes vías de diferenciación producen subgrupos de células T efectoras que realizan diferentes respuestas efectoras, dependiendo de la naturaleza de una tercera señal (flecha 3) emitida por la célula presentadora de antígenos. Suelen participar citocinas (pero no de manera exclusiva) en el control de esta diferenciación.

ción en la coestimulación se demostró al transfectar fibroblastos que expresan un ligando de célula T con genes que codifican moléculas B7 y al demostrar que los fibroblastos son capaces de estimular la expansión clonal de células T indiferenciadas. El receptor para moléculas B7 en la célula T es **CD28**, un miembro más de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La fijación de CD28 con moléculas B7 o con anticuerpos anti-CD28 es necesaria para la expansión clonal óptima de células T indiferenciadas, mientras que se ha demostrado en forma experimental que los anticuerpos anti-B7, que inhiben la unión de moléculas B7 a CD28, inhiben también las respuestas de células T. Aunque se ha informado que otras moléculas coestimulan células T indiferenciadas, hasta ahora sólo para las moléculas B7 hay pruebas definitivas de que proporcionen señales coestimuladoras para las células T indiferenciadas en inmunorreacciones normales.

8-13 La coestimulación de células T activadas dependiente de CD28 induce la expresión del factor de crecimiento de células T llamado interleucina 2 y el receptor de IL-2 de alta afinidad

Las células T indiferenciadas pueden vivir muchos años, tiempo en el cual se dividen y sufren apoptosis con poca frecuencia. Se encuentran como células pequeñas en reposo con cromatina condensada y escaso citoplasma, y sintetizan poco RNA o proteína. Al ser activadas, reingresan en el ciclo celular y se dividen con rapidez para producir las grandes cantidades de progenie que se diferencian en células T efectoras. Su proliferación y diferenciación es impulsada por interleucina 2 (IL-2), una citocina que produce la célula T activada.

El encuentro inicial con antígenos específicos en presencia de una señal coestimuladora activa la entrada de la célula T en la fase G1 del ciclo celular; al mismo tiempo, también induce la síntesis de IL-2 junto con la cadena α del receptor de IL-2 (también conocido como CD25). El receptor de IL-2 tiene tres cadenas: α, β y γ (fig. 8-20). Las células T en reposo expresan una forma de este receptor constituida por cadenas β y γ que se une a IL-2 con afinidad moderada, lo cual permite a las células T en reposo reaccionar a concentraciones muy altas de IL-2. La unión de la cadena α con el heterodímero β y γ crea un receptor con mucho mayor afinidad por IL-2, lo cual permite a la célula responder a concentraciones muy bajas de esta citocina. La unión de IL-2 al receptor de alta afinidad activa entonces el avance por el resto del ciclo celular (fig. 8-21). Las células T activadas de esta manera pueden dividirse dos o tres veces al día durante varios días, lo cual hace posible que una célula dé origen a una clona de miles de células, todas las cuales portan los mismos receptores de antígenos. La IL-2 es un factor de supervivencia para estas células, y la eliminación de ésta de las células T activadas causa su muerte; también promueve la diferenciación de estas células activadas en células T efectoras.

El reconocimiento de antígeno por los receptores de células T induce la síntesis o activación de los factores de transcripción NFAT, AP-1 y NFκB (cap. 6), que se unen a la región promotora del gen de IL-2 y son esenciales para activar su transcripción.

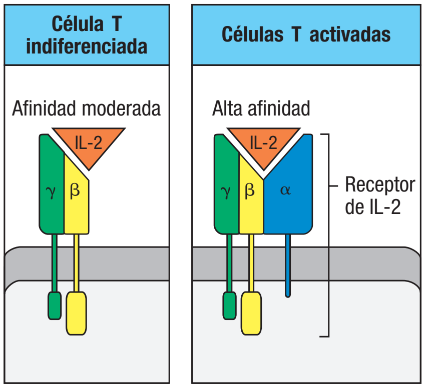


Fig. 8-20. Receptores de IL-2 de alta afinidad y estructuras tricatenarias que sólo se encuentran en células T activadas. En las células T en reposo, las cadenas β y γ se expresan de manera constitutiva. Se unen a IL-2 con afinidad moderada. La activación de células T induce la síntesis de la cadena α y la formación del receptor heterotrimérico de alta afinidad. Las cadenas β y γ guardan semejanzas en la secuencia de aminoácidos con los receptores de superficie celular para hormona del crecimiento y prolactina, cada una de las cuales también regula crecimiento y proliferación celulares.

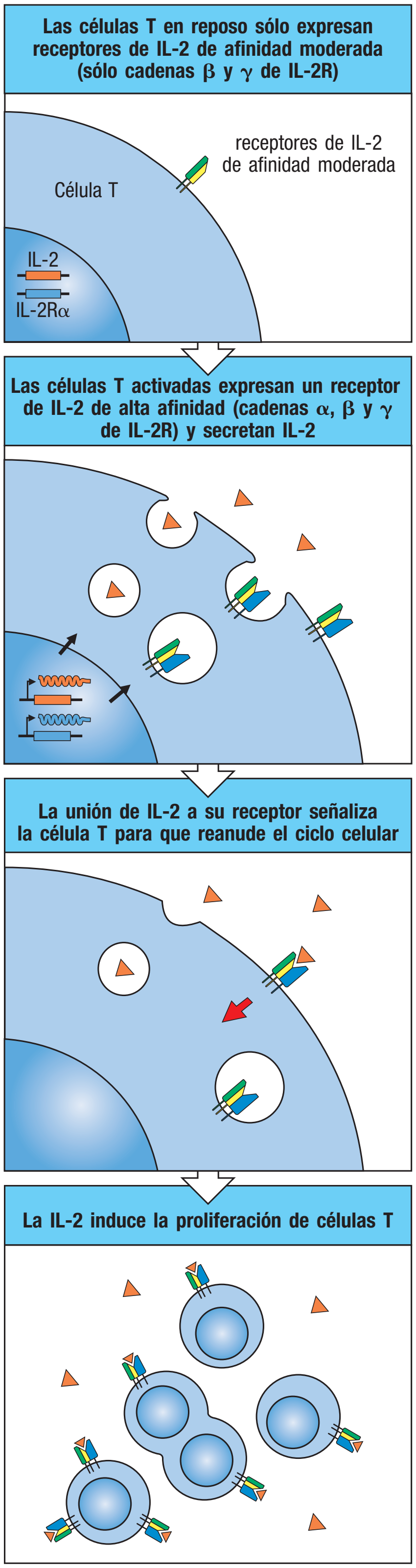

Las células T en reposo sólo expresan receptores de IL-2 de afinidad moderada (sólo cadenas β y γ de IL-2R)
receptores de IL-2 de afinidad moderada
Célula T
IL-2
IL-2Rα
Las células T activadas expresan un receptor de IL-2 de alta afinidad (cadenas α, β y γ de IL-2R) y secretan IL-2
La unión de IL-2 a su receptor señaliza la célula T para que reanude el ciclo celular
La IL-2 induce la proliferación de células T

Fig. 8-21. Las células T activadas secretan IL-2 y reaccionan a ésta. La activación de células T indiferenciadas en presencia de coestimulación a través de señalización por CD28 induce la expresión y secreción de IL-2 y la expresión de receptores de IL-2 de alta afinidad. IL-2 se une a los receptores de IL-2 de alta afinidad para promover el crecimiento de las células T de manera autocrina.

La coestimulación a través de CD28 contribuye a la producción de IL-2 cuando menos de dos maneras. Primero, las señales procedentes de CD28 unido a moléculas de B7 incrementan la producción de AP-1 y NFκB, lo que incrementa casi al triple el inicio de la transcripción del mRNA de IL-2. Se piensa que el segundo efecto de la señalización a través de CD28 es estabilizar el mRNA de IL-2, lo que incrementa en 20 a 30 veces la producción de la proteína IL-2. El aumento de dicha producción por estos dos efectos juntos es de unas cien veces. Los mRNA para citocinas tienen vida muy breve, debido a una secuencia de "inestabilidad" en su región no traducida 3′. El RNA inestable impide la producción y liberación sostenidas de citocinas, lo cual permite la regulación estrecha de la actividad de citocinas. Cuando una célula T reconoce antígenos específicos en ausencia de coestimulación a través de su molécula CD28, se produce poca IL-2 y la célula T no prolifera. Así, la función más importante de la señal coestimuladora es promover la síntesis de IL-2.

La importancia central de la IL-2 en el inicio de inmunorreacciones adaptativas se aprovecha en fármacos de uso común para suprimir respuestas inmunitarias indeseables como el rechazo de trasplantes. Los inmunodepresores ciclosporina A y FK506 (tacrolimús y fujimicina) inhiben la producción de IL-2 al interrumpir la señalización a través del receptor de la célula T, mientras que la rapamicina (sirolimús) inhibe la señalización a través del receptor de IL-2. Ciclosporina A y rapamicina actúan de manera sinérgica para inhibir las inmunorreacciones al impedir la expansión clonal de células T impulsada por IL-2. El modo de acción de estos fármacos se revisa en detalle en el capítulo 15.

8-14 La señal 2 puede modificarse por vías coestimuladoras adicionales

Una vez que una célula T indiferenciada es activada, expresa varias proteínas además de CD28 que contribuyen a sostener o modificar la señal coestimuladora que impulsa la expansión clonal y la diferenciación. Estas otras proteínas coestimuladoras por lo general pertenecen a la familia CD28 de receptores o a las familias de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF).

Las proteínas relacionadas con CD28 son inducidas en células T activadas y modifican la señal coestimuladora a medida que se desarrolla la respuesta de tales linfocitos. Una se denomina coestimulador inducible, o **ICOS** y se une a un ligando conocido como **LICOS** (el ligando de ICOS, o B7h), que está relacionado con B7.1 y B7.2. LICOS se produce en células dendríticas activadas, monocitos y células B, pero hasta ahora no se ha dilucidado con claridad su contribución a las respuestas inmunitarias. Aunque ICOS se asemeja a CD28 en que impulsa la proliferación de células T, no induce IL-2 sino que al parecer regula la expresión de otras citocinas producidas por los subgrupos de células T CD4.

Otra proteína relacionada con CD28 es **CTLA-4** (CD152), un receptor adicional para moléculas B7. CTLA-4 es muy similar a CD287 en su secuencia, y las dos proteínas son codificadas por genes con relación muy estrecha. Sin embargo, CTLA-4 se une a moléculas B7 con avidez unas 20 veces mayor que CD28 y suministra una señal inhibidora a la célula T activada (fig. 8-22). Esto hace a la progenie activada de una célula T indiferenciada menos sensible a la estimulación por la célula presentadora de antígeno y limita la producción de IL-2, la principal citocina que impulsa la proliferación de células T. Así, la unión de CTLA-4 a moléculas B7 es esencial para limitar la respuesta proliferativa de células T activadas a antígeno y B7. Esto se confirmó al obtener ratones con un gen para CTLA-4 dañado; tales ratones desarrollaron un trastorno letal caracterizado por proliferación masiva de linfocitos.

Las moléculas de la familia TNF también pueden suministrar señales coestimuladoras. **CD27** es una proteína de la familia de receptores de TNF que se expresa de manera constitutiva en células T indiferenciadas; se une a **CD70** en células dendríticas y envía una potente señal coestimuladora a células T al principio del proceso de activación. La molécula CD40, de la familia de receptores de TNF, se encuentra en células dendríticas (sección 8-8) y se une a ligando de CD40 expresado en células T; inicia una señalización en dos sentidos que transmite señales activadoras a las células T y también induce a la célula presentadora de antígeno a expresar moléculas B7, con lo que estimula aún más la proliferación de células T. La función del CD40-ligando CD40 en el mantenimiento del desarrollo de una respuesta de células T se demuestra en ratones que carecen del ligando de CD40; cuando se inmuniza a estos ratones, la expansión clonal de células T reactivas se interrumpe en una fase temprana. La molécula **4-1BB** (CD137) de las células T y su ligando **4-1BBL**, que se expresa en céulas dendriticas activadas, macrófagos y células B, constituyen otro par de coestimuladores de la familia TNF. Como en el caso del par CD40-ligando CD40, los efectos de esta interacción son bidireccionales, pues tanto la célula T como la célula presentadora de antígeno reciben señales activadoras; este tipo de interacción algunas veces se denomina diálogo de célula T:célula presentadora de antígeno.

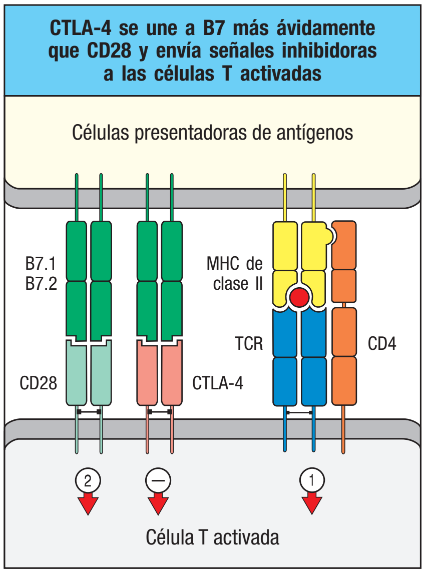

CTLA-4 se une a B7 más ávidamente que CD28 y envía señales inhibidoras a las células T activadas
Células presentadoras de antígenos
B7.1
B7.2
MHC de clase II
TCR
CD4
CD28
CTLA-4
2
−
1
Célula T activada

Fig. 8-22. CTLA-4 es un receptor inhibidor para moléculas B7. Las células T indiferenciadas expresan CD28, que envía una señal coestimuladora al unirse a moléculas B7 (fig. 8-19), con lo que impulsa la supervivencia y expansión de células T que encuentran antígenos específicos presentados por una célula presentadora de antígenos positiva para B7. Una vez activadas, las células T expresan mayores concentraciones de CTLA-4 (CD152). CTLA-4 tiene mayor afinidad que CD28 por las moléculas B7, y por ello se une a la mayor parte o todas éstas, lo que sirve para regular la fase proliferativa de la respuesta.

8-15 El reconocimiento de antígeno en ausencia de coestimulación causa la desactivación funcional o la deleción clonal de células T periféricas

Como se revisa en la sección 7-20, las células presentadoras de antígeno presentarán proteínas propias ubicuas en el timo e inducirán la deleción clonal de los linfocitos reactivos a ellas. Sin embargo, muchas proteínas tienen funciones especializadas y sólo son producidas por las células de determinados tejidos. De este modo, es posible que los péptidos de algunas proteínas específicas de tejido no sean expuestos en las moléculas del MHC de células tímicas, y es improbable que las células T específicas para ellos sean eliminadas en el timo. Un factor importante para evitar respuestas autoinmunitarias contra estas proteínas específicas de tejido es la ausencia de actividad coestimuladora en células hísticas. Dado que el gen para IL-2 es regulado por señales provenientes tanto de la vía de receptores de células T como de la vía de CD28, la activación eficaz de células T indiferenciadas necesita del suministro simultáneo de señales específicas de antígeno y coestimuladoras. Las células T indiferenciadas que reconocen péptidos propios en células hísticas que carecen de moléculas coestimuladoras no se activan; en cambio, se piensa que entran en un estado de anergia (fig. 8-23). Una célula T anérgica es resistente a la activación por antígeno específico incluso cuando el antígeno le es presentado después por una célula presentadora de antígeno que expresa moléculas coestimuladoras, y esto constituye un medio para mantener la autotolerancia. Por tanto, el requisito de que la misma célu-

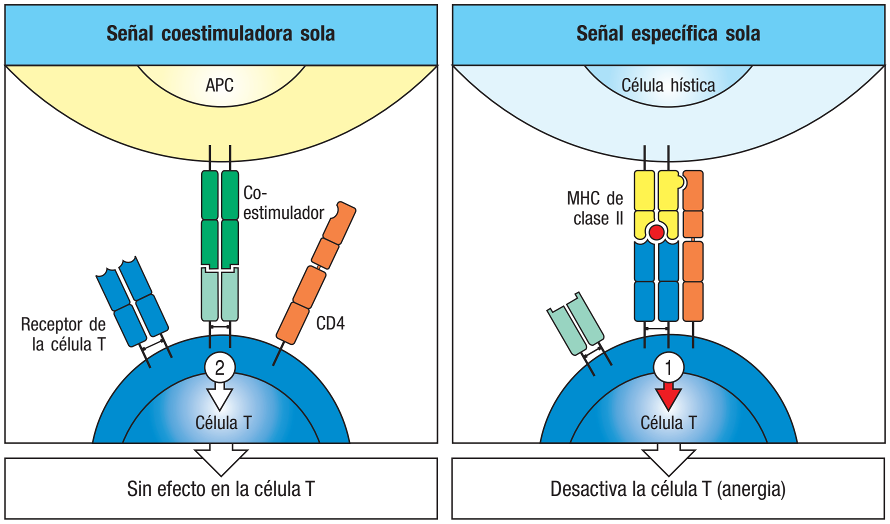
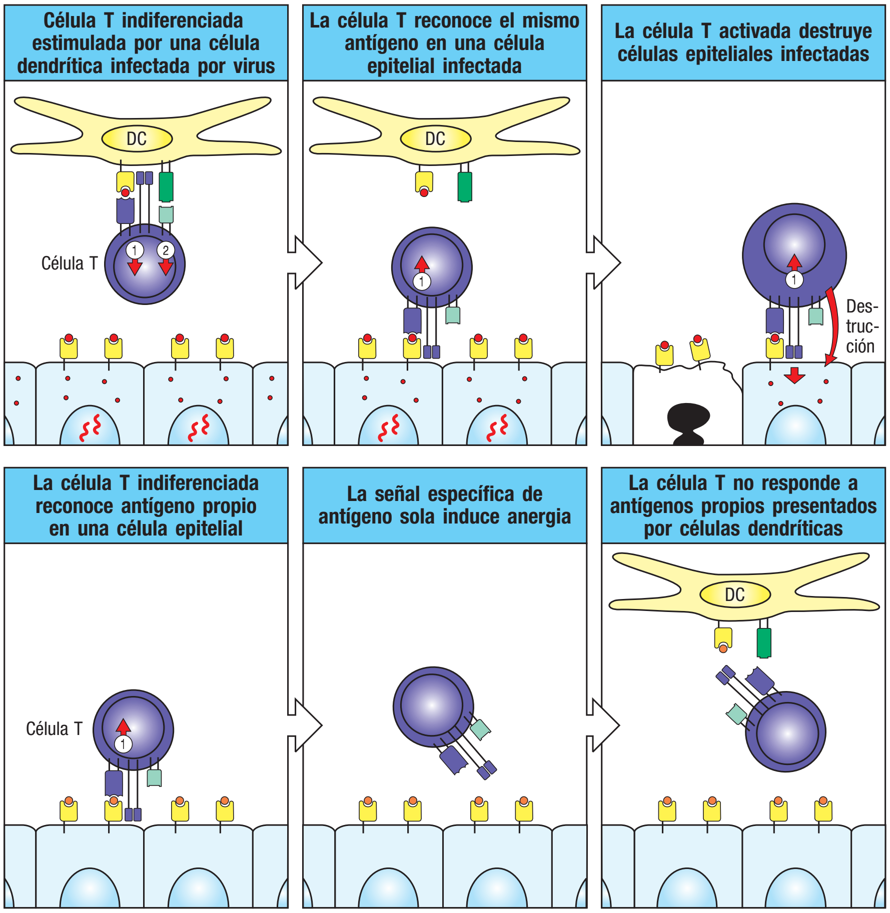


Fig. 8-23. La tolerancia de las células T a antígenos expresados en células hísticas resulta del reconocimiento de antígenos en ausencia de coestimulación. Una célula presentadora de antígeno (APC) no activa ni desactiva una célula T si en la superficie de la APC no está presente el antígeno apropiado, incluso si ésta expresa una molécula coestimuladora y puede enviar la señal 2 (panel de la izquierda). Sin embargo, cuando una célula T reconoce antígenos en ausencia de moléculas coestimuladoras, recibe la señal 1 sola y es desactivada (panel de la derecha). Esto permite que antígenos propios expresados en células hísticas induzcan tolerancia en la población de células T periféricas.

Fig. 8-24. El requisito de que una célula emita tanto la señal específica de antígeno como la señal coestimuladora es crucial para prevenir inmunorreacciones contra antígenos propios. En los paneles superiores, una célula T reconoce un péptido vírico en la superficie de una célula dendrítica (DC) presentadora de antígeno y es activado para proliferar y diferenciarse en una célula efectora capaz de eliminar cualquier otra infectada por virus. En cambio, las células T indiferenciadas que reconocen antígenos en células que no pueden proporcionar coestimulación se tornan anérgicas, como ocurre cuando una célula T reconoce un antígeno propio expresado por una célula epitelial no infectada (paneles inferiores). Este célula T no se diferencia en una célula efectora y no puede ser activada incluso por un contacto ulterior con una célula dendrítica que porte el mismo antígeno.


Célula T indiferenciada estimulada por una célula dendrítica infectada por virus
La célula T reconoce el mismo antígeno en una célula epitelial infectada
La célula T activada destruye células epiteliales infectadas
DC
DC
Célula T
1
2
1
1
Des-truc-ción
La célula T indiferenciada reconoce antígeno propio en una célula epitelial
La señal específica de antígeno sola induce anergia
La célula T no responde a antígenos propios presentados por células dendríticas
DC
Célula T
1

la presente el antígeno específico y la señal coestimuladora es importante para prevenir inmunorreacciones destructivas contra tejidos propios (fig. 8-24). En ausencia de este requisito, la autotolerancia podría romperse cuando células T autorreactivas indiferenciadas reconocieran antígenos propios en células hísticas, y podrían después ser coestimulados por separado al interactuar con una célula presentadora de antígeno, ya sea en forma local o en un sitio distante.

No se comprende del todo el mecanismo molecular de la anergia en células T. El cambio más importante es que las células T anérgicas no producen IL-2, y por tanto no proliferan ni se diferencian en células efectoras cuando se encuentran con antígeno. La anergia sólo se ha demostrado formalmente *in vitro*, aunque existen pruebas *in vivo* de anergia a diversos antígenos, y en general se considera que es uno de los mecanismos de tolerancia periférica (sección 7-26). Al parecer algunas células T persisten en un estado anérgico *in vivo*, y aunque la deleción de éstas potencialmente autorreactivas se entiende fácilmente como una manera sencilla de mantener la autotolerancia, la retención de células T anérgicas específicas para antígenos hísticos es menos fácil de comprender. Parecería más eficiente eliminar tales células; de hecho, la unión del receptor de células T periféricas en ausencia de coestimuladores puede causar muerte celular programada en vez de anergia. Una explicación posible para la retención de células anérgicas es que intervienen en la prevención de respuestas de células T indiferenciadas no anérgicas a antígenos ajenos que imitan complejos péptido propio: MHC propio. Las células T anérgicas podrían reconocer tales complejos en células presentadoras de antígeno y unirse a ellas sin responder, y por tanto podrían competir con las células T indiferenciadas potencialmente autorreactivas de la misma especificidad. De este modo, las células T anérgicas pueden evitar la activación accidental de células T autorreactivas por agentes infecciosos, y así contribuir en forma activa a la autotolerancia. Otra posible explicación es que las células

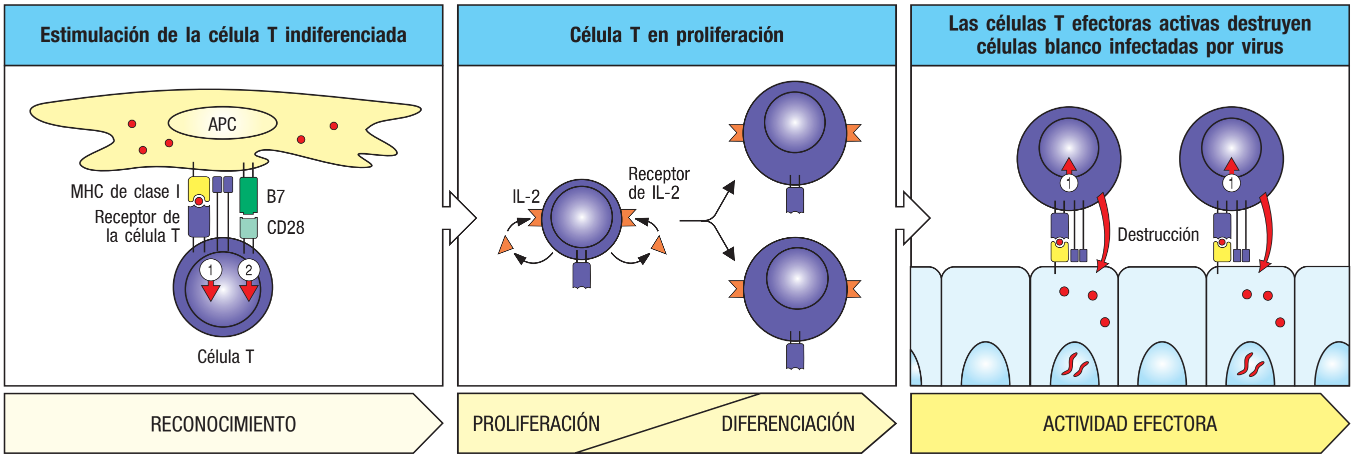


Fig. 8-25. Las células T efectoras pueden reaccionar a sus células blanco sin coestimulación. Una célula T indiferenciada que reconoce antígenos en la superficie de una célula prsentadora de antígenos y recibe las dos señales requeridas (flechas 1 y 2, panel de la izquierda) se activa, y secreta IL-2 además de reaccionar a ella. La expansión clonal impulsada por IL-2 (panel central) es seguida por la diferenciación de las células T efectoras al estatus de célula efectora. Una vez que las células se han diferenciado en células T efectoras, cualquier encuentro con antígenos específicos desencadena sus acciones efectoras sin necesidad de coestimulación. Así, como se ilustra en esta figura, una célula T citotóxica puede destruir células blanco infectadas por virus que sólo expresen el ligando péptido:MHC y no señales coestimuladoras (panel de la derecha).

anérgicas son de hecho células T reguladoras, y existen semejanzas en el fenotipo. Ambas dejan de proliferar o producir IL-2 *in vitro* en respuesta a la estimulación por su antígeno específico. Si resulta que las poblaciones de células T anérgicas y reguladoras se superponen *in vivo*, entonces la anergia podría ser una manera de mantener activamente la tolerancia a antígenos propios.

8-16 Las células T en proliferación se diferencian en células T efectoras que no requieren coestimulación para actuar

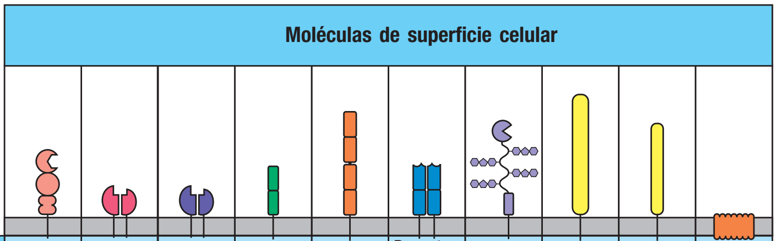
Ya avanzada la fase proliferativa de la respuesta de células T inducida por IL-2, luego de cuatro o cinco días de crecimiento rápido, las células T activadas se diferencian en células T efectoras capaces de sintetizar todas las moléculas efectoras necesarias para sus funciones especializadas como células T colaboradoras o citotóxicas. Además, todas las clases de células T efectoras han experimentado cambios que las distinguen de las células T indiferenciadas. Uno de los más importantes tiene que ver con sus necesidades de activación: una vez que una célula T se ha diferenciado en una célula efectora, el encuentro con su antígeno específico da por resultado el ataque inmunitario sin la necesidad de coestimulación (fig. 8-25).

Esto se aplica a todas las clases de células T efectoras. Su importancia es en particular fácil de comprender en el caso de las células T citotóxicas CD8, que deben ser capaces de actuar en cualquier célula infectada por virus, ya sea que esta última exprese o no moléculas coestimuladoras. Sin embargo, también es importante para la actividad efectora de las células CD4 efectoras, ya que las células T CD4 efectoras deben ser capaces de activar células B y macrófagos que han captado antígeno incluso si dichas células no expresan moléculas coestimuladoras.

También se observan cambios en las moléculas de adhesión celular y los receptores expresados por células T efectoras. Expresan concentraciones más altas de LFA-1 y CD2 que las células T indiferenciadas, pero pierden L-selectina de superficie celular y por tanto dejan de recircular por los ganglios linfáticos. En cambio, expresan la integrina VLA-4, que les permite unirse a endotelio vascular que porta la molécula de adhesión VCAM-1, la cual se expresa en sitios de inflamación. Esto permite a las células T efectoras penetrar en sitios de infección y dar buen uso a su arsenal de proteínas efectoras. Estos cambios en la superficie del células T se resumen en la figura 8-26.

8-17 Las células T se diferencian en varios subgrupos de células efectoras funcionalmente distintas

Antes de explicar los modos en que las células T se diferencian, se presenta en forma breve los distintos subgrupos de células T efectoras y sus funciones generales en las respuestas inmunitarias. Las células T indiferenciadas corresponden a



Célula T CD4	L-selectina	VLA-4	LFA-1	CD2	CD4	Receptor de la célula T	CD44	CD45RA	CD45RO	S1PR
En reposo	+	−	+	+	+	+	+	+	−	+
Activada	−	+	++	++	+	+	++	−	+	−

Fig. 8-26. La activación de las células T cambia la expresión de varias moléculas de superficie celular. El ejemplo que se ilustra es una célula T CD4. Las células T indiferenciadas en reposo expresan L-selectina, por medio de la cual se orientan hacia los ganglios linfáticos, con concentraciones relativamente bajas de otras moléculas de adhesión como CD2 y LFA-1. Tras la activación, la expresión de L-selectina cesa y, en cambio, se producen mayores cantidades de la integrina LFA-1, que es activada para que se una a sus ligandos ICAM-1 e ICAM-2. Una integrina recién expresada, VLA-4, que actúa como receptor de direccionamiento para el endotelio vascular en sitios de inflamación, asegura que las células T activadas penetren a tejidos periféricos en sitios en que es probable que encuentre infección. Las células T activadas también tienen mayor densidad de la molécula de adhesión CD2 en su superficie, lo cual incrementa la avidez de la interacción con células blanco potenciales, y una mayor densidad de la molécula de adhesión CD44. La isoforma de CD45 que se expresa cambia, por empalme alternativo del transcrito en RNA del gen para CD45, de modo que las células T activadas expresan la isoforma CD45RO, la cual se relaciona con el receptor de la célula T y CD4. Este cambio hace al linfocito más sensible a la estimulación por menores concentraciones de complejos péptido: MHC. Finalmente, el receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1PR) es expresado por células T indiferenciadas en reposo, lo cual permite la salida de células que no se activan. La regulación a la baja de S1PR durante varios días luego de la activación impide la salida de células T durante el periodo de proliferación y diferenciación. Tras varios días se expresa de nuevo, lo que permite a las células efectoras salir de los tejidos linfáticos.

dos grandes grupos, uno de los cuales porta el correceptor CD8 en su superficie y el otro porta el correceptor CD4. Las células T CD8 se diferencian todas en **células T CD8 citotóxicas** (también llamadas **linfocitos citotóxicos** o **CTL**), que destruyen sus células blanco (fig. 8-27). Son importantes en la defensa contra patógenos intracelulares, en especial virus. Las células infectadas por virus exponen fragmentos de proteínas víricas como complejos péptido:MHC de clase I en su superficie, que son reconocidos por las células T citotóxicas CD8.

Por lo contrario, las células T CD4 se diferencian en diversas células T efectoras con una variedad de funciones. Los principales subgrupos funcionales de células T efectoras CD4 que se reconocen en la actualidad son **T_H1**, **T_H2**, **T_H17** y las **células T reguladoras**. Estos subgrupos, en particular los tres primeros, se definen con base en las diferentes citocinas que secretan. Los dos primeros de tales subgrupos que se distinguieron fueron las células T_H1 y T_H2 (fig. 8-27). Las primeras tienen una función doble. Una es controlar bacterias capaces de iniciar infecciones intravesiculares en los macrófagos, como las micobacterias que causan tuberculosis y lepra. Estas bacterias son captadas por macrófagos del modo usual pero pueden evadir los mecanismos de destrucción descritos en el capítulo 2. Si una célula T_H1 reconoce antígenos bacterianos expuestos en la superficie de un macrófago infectado, interactúa con la célula infectada para activarla más, estimulando la actividad microbicida del macrófago a fin de capacitarlo para destruir las bacterias intracelulares. La segunda función de las células T_H1 es estimular la producción de anticuerpos contra patógenos extracelulares produciendo señales coestimuladoras para linfocitos B indiferenciados activados por antígeno. Las células T_H1 también inducen el cambio de clase de linfocitos B activados para producir isotipos de anticuerpo específicos.

Las células T_H2 realizan una función similar de activar células B indiferenciadas e inducir el cambio de clase. Son necesarias en particular para hacer que las células B cambien a la producción de la clase IgE de anticuerpo, cuya función principal es combatir infestaciones por parásitos, como se revisa en el capítulo 9. La IgE es también el anticuerpo causante de las alergias, y por tanto la diferenciación de T_H2 reviste interés médico adicional, como se expone en el capítulo 13. Debido a sus funciones de ayudar en la producción de anticuerpo, tanto las células T_H1 como las T_H2 a menudo se denominan **células T colaboradoras** (sección 1-4). Más adelante en este capítulo se describen las funciones activadoras de macrófagos de las células T_H1; las funciones de ayuda de las células T_H1 y T_H2 para la producción de anticuerpos se describen en el capítulo 9. Un subgrupo de células T efectoras CD4 que se describió en fecha más reciente es el formado por las células T_H17. Éstas son inducidos en una fase temprana de la inmunorreacción adaptativa contra bacterias extracelulares, y al parecer participan en la estimulación de la respuesta de neutrófilos que ayuda a eliminar tales bacterias (fig. 8-27).

Todas las células T efectoras antes descritas intervienen en la activación de sus células blanco para montar respuestas que ayuden a eliminar el patógeno del cuerpo. Las otros células T CD4 que se hallan en la periferia tienen una función distinta.

Son las células T reguladoras, cuya función es suprimir las respuestas de células T en vez de activarlas. Intervienen en la acción de limitar la inmunorrespuesta e impedir reacciones autoinmunitarias. En la actualidad se reconocen dos grupos principales de células T reguladoras. Uno se destina a una actividad reguladora cuando todavía se encuentra en el timo; se trata de **las células T reguladoras naturales (T_{reg})**. Otros subgrupos de células T reguladoras CD4 con diferentes fenotipos se han reconocido en fecha más reciente y se piensa que se diferencian a partir de células T CD4 indiferenciadas en la periferia bajo la influencia de condiciones ambientales específicas. Este grupo es el de las llamadas **células T reguladoras adaptativas**.

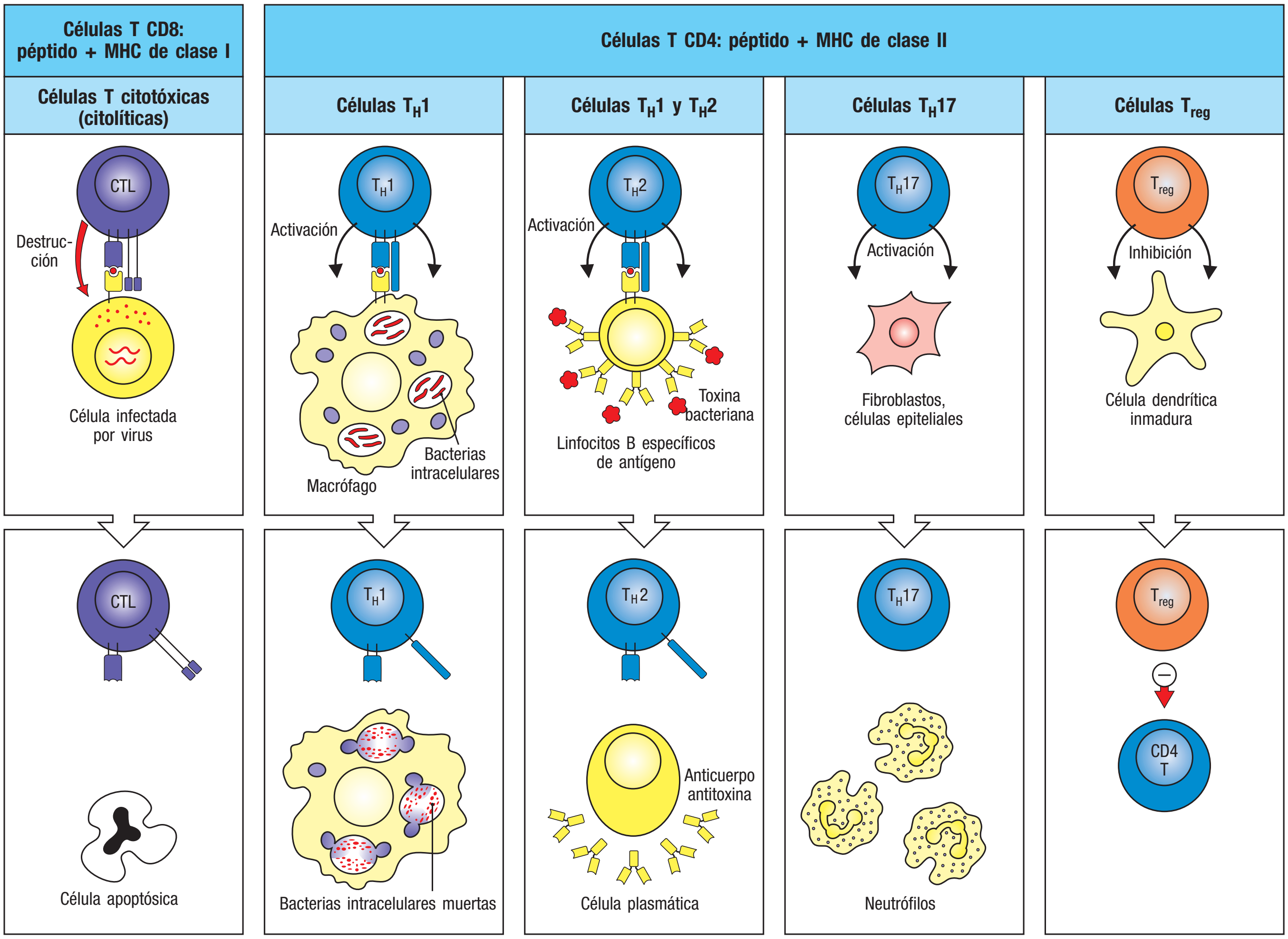

Células T CD8: péptido + MHC de clase I
Células T CD4: péptido + MHC de clase II
Células T citotóxicas (citolíticas)
Células T_H1
Células T_H1 y T_H2
Células T_H17
Células T_{reg}
CTL
Destrucción
Célula infectada por virus
T_H1
Activación
Macrófago
Bacterias intracelulares
T_H2
Activación
Toxina bacteriana
Linfocitos B específicos de antígeno
T_H17
Activación
Fibroblastos, células epiteliales
T_{reg}
Inhibición
Célula dendrítica inmadura
CTL
Célula apoptósica
T_H1
Bacterias intracelulares muertas
T_H2
Anticuerpo antitoxina
Célula plasmática
T_H17
Neutrófilos
T_{reg}
−
CD4 T

Fig. 8-27. Las células T CD8 citotóxicas y las células T CD4 efectoras T_H1, T_H2 y T_H17 se especializan en enfrentar diferentes clases de patógenos. Los linfocitos CD8 citotóxicos (paneles de la izquierda) destruyen células blanco que exponen fragmentos peptídicos de patógenos citosólicos, más notablemente virus, unidos a moléculas del MHC de clase I en la superficie celular. Las células T_H1 (segundos paneles) y T_H2 (terceros paneles) expresan ambas el correceptor CD4 y reconocen fragmentos de antígenos degradados dentro de vesículas intracelulares, expuestos en la superficie celular por moléculas del MHC de clase II. Las células T_H1 producen citocinas que activan macrófagos, lo cual les permite destruir de manera más eficiente microorganismos intracelulares. También pueden activar células B para que produzcan anticuerpos con gran poder opsonizante que pertenecen a determinadas subclases de IgG (IgG1 e IgG3 en seres humanos, y sus homólogos IgG2a e IgG2b en el ratón). En cambio, las células T_H2 producen citocinas que impulsan a las células B a diferenciarse y producir inmunoglobulinas de otros tipos, en especial IgE, y son responsables de iniciar respuestas de células B al activar células B indiferenciadas para que proliferen y secreten IgM. Los diversos tipos de inmunoglobulinas constituyen en conjunto las moléculas efectoras de la respuesta inmunitaria humoral. Las células T_H17 (penúltimos paneles) son un subgrupo recién reconocido de células T efectoras CD4. Inducen a células epiteliales y del estroma locales a producir quimiocinas que reclutan neutrófilos en sitios de infección al principio de la respuesta inmunitaria adaptativa. El subgrupo restante de células T efectoras consta de las células T reguladoras (paneles de la derecha), una clase heterogénea de células que suprimen la actividad de células T y ayudan a prevenir el desarrollo de autoinmunidad durante las inmunorreacciones.

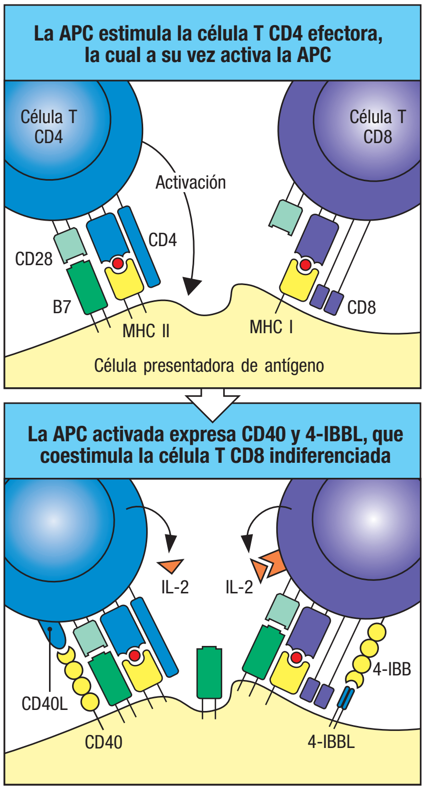

La APC estimula la célula T CD4 efectora, la cual a su vez activa la APC
Célula T CD4
Célula T CD8
Activación
CD4
CD28
B7
MHC II
MHC I
CD8
Célula presentadora de antígeno
La APC activada expresa CD40 y 4-IBBL, que coestimula la célula T CD8 indiferenciada
IL-2
IL-2
4-IBB
CD40L
CD40
4-IBBL

Fig. 8-28. La mayor parte de las respuestas de células T CD8 requieren células T CD4. Las células T CD8 que reconocen antígenos en células débilmente coestimuladoras sólo pueden activarse en presencia de células T CD4 unidas a la misma célula presentadora de antígeno (APC). Esto ocurre principalmente cuando una célula T CD4 efectora reconoce antígenos en la célula presentadora de antígeno y es estimulada a inducir una mayor actividad en ésta. Las células T CD4 también producen abundante IL-2 y por tanto ayudan a impulsar la proliferación de células T CD8. Esto a su vez puede activar a la célula T CD8 para que produzca su propia IL-2.

8-18 Las células T CD8 pueden ser activadas de distintas maneras para convertirse en células efectoras citotóxicas

Una vez presentado un breve resumen de las células T efectoras y sus funciones, ahora se revisa cómo se generan a partir de células T indiferenciadas. Las células T CD8 indiferenciadas se diferencian en células citotóxicas, y quizá por las acciones efectoras de estas células son tan destructivas, dichos linfocitos requieren más actividad coestimuladora que los CD4 para convertirse en células efectoras activadas. Este requisito se satisface de dos maneras. La más sencilla es la activación por células dendríticas maduras, que tienen actividad coestimuladora intrínseca elevada. Estas células pueden estimular en forma directa células T CD8 para que sinteticen la IL-2 que impulsa su propia proliferación y diferenciación, y esta propiedad se ha aprovechado para generar respuestas de células T citotóxicas contra tumores, como se describe en el capítulo 15.

Tal iniciación directa de células CD8 por células presentadoras de antígeno infectadas por virus ocurre en algunas situaciones, pero al parecer en la mayor parte de las infecciones víricas la activación de células T CD8 requiere de ayuda extra. Ésta es aportada por células T efectoras CD4 que reconocen antígenos relacionados en la superficie de la misma célula presentadora de antígeno (fig. 8-28). Se piensa que las acciones de la célula T CD4 son necesarias para compensar la coestimulación inadecuada de células T CD8 indiferenciadas por la célula presentadora de antígenos infectada por virus; el reclutamiento de una célula T CD4 efectora activa la célula presentadora de antígeno para que exprese mayores concentraciones de actividad coestimuladora. Las células dendríticas portan CD40 en su superficie (sección 8-8), y la unión de ésta por ligando de CD40 en la célula T CD4 induce la expresión de B7 en las células dendríticas y le permite coestimular la célula T CD8 indiferenciada directamente. Es posible que las células CD4 también contribuyan produciendo IL-2, que actúa al promover la diferenciación de las células T CD8.

8-19 Diversas formas de señal 3 inducen la diferenciación de células T CD4 indiferenciadas por distintas vías efectoras

La diferenciación de las células T CD4 es más variada que la propia de las CD8. Mientras que al parecer las células T efectoras CD8 asumen un fenotipo citotóxico uniforme, las CD4 pueden diferenciarse en varios tipos distintos de subgrupos efectores que actúan en otras células para promover distintas acciones. El destino de la progenie de una célula T CD4 indiferenciada es determinado en gran medida durante el periodo de cebamiento inicial y se regula por señales aportadas por el ambiente local, en particular por la célula presentadora de antígeno iniciadora. Éstas son las señales que aquí se denominan señal 3. Ahora se sabe que las células T CD4 indiferenciadas se diferencian cuando menos en cuatro subtipos efectores: T_H1, T_H2, T_H17 y los llamados células T reguladoras adaptativas, que tal vez constituyan un subgrupo heterogéneo, que actúa a través de la secreción de diversas citocinas inhibidoras (fig. 8-29).

La diferenciación de los subgrupos T_H1 y T_H2 es la mejor comprendida y la primera que se abordará aquí. Estos subgrupos se distinguen principalmente por su producción de citocinas específicas, como IFN-γ e IL-2 por células T_H1, así como IL-4 e IL-5 por células T_H2. A menudo se observa que predomina uno u otro de los subgrupos T_H1 y T_H2 en inmunorreacciones que se hacen crónicas, como en la autoinmunidad o las alergias. Sin embargo, en la mayor parte de las respuestas agudas a infección, es probable que participen tanto células T_H1 como T_H2 en el establecimiento de una respuesta eficaz. Se ha aprendido mucho acerca del mecanismo por el cual se generan estos dos subgrupos. La decisión de diferenciarse en células T_H1 o T_H2 ocurre en una fase temprana de la inmunorreacción, y un determinante de importancia de la vía de diferenciación es la mezcla de citocinas producidas por células del sistema inmunitario innato en respuesta a patógenos.

En el caso del desarrollo de las células T_H1, la señal 3 comprende las citocinas IFN-γ e IL-12, que favorecen la diferenciación de células T CD4 a T_H1 cuando están

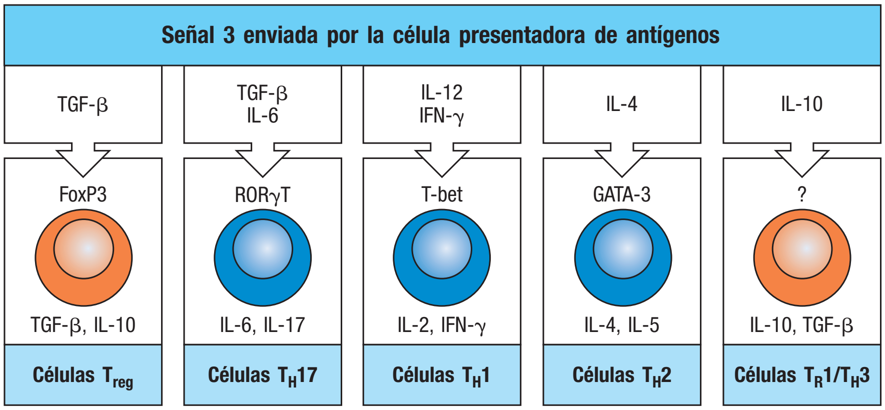


Fig. 8-29. La variación en la señal 3 hace que las células T CD4 indiferenciadas adquieran varios tipos distintos de funciones efectoras. Las células T CD4 indiferenciadas reaccionan a complejos péptido específico:MHC de clase II y a moléculas coestimuladoras produciendo IL-2 y proliferando. Las células presentadoras de antígeno, principalmente células dendríticas, generan diversas citocinas o expresan proteínas de superficie que actúan como señal 3 para inducir la diferenciación de células T CD4 en distintos tipos de células efectoras. La forma específica de señal 3 depende de las condiciones ambientales, como la exposición a diversos patógenos. En ausencia de patógenos, una abundancia relativa de TGF-β y la falta de IL-6, IFN-γ e IL-12 favorece el desarrollo de células T_{reg} adaptativas que expresan FoxP3. En una fase temprana de la infección, la IL-6 producida por las células dendríticas actúa con TGF-β para inducir células $T_{H}17$ que expresan el factor de transcripción ROR-γT, los cuales son amplificados por IL-23. Después, las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno producen citocinas que promueven células $T_{H}1$ (IFN-γ e IL-12) o $T_{H}2$ (ligandos de IL-4 y Notch) y suprimen el desarrollo de células $T_{H}17$. Los linfocitos $T_{H}1$ y $T_{H}2$ expresan los factores de transcripción T-bet y GATA-3, respectivamente. Otros subgrupos reguladores adaptativos ($T_{R}1$ y $T_{H}3$) requieren señalización por IL-10 durante la diferenciación de células T CD4. Se muestran citocinas características producidas por cada subgrupo efector.

presentes en una fase temprana de la activación de las células T. Como se describe en la sección 6-23, muchas citocinas clave, incluidas IFN-γ e IL-12, estimulan la vía de señalización intracelular JAK-STAT, de lo que resulta la activación de genes específicos. Las JAK (tirosincinasa Jano) y los STAT (activadores de las señales de transducción para la transcripción) están presentes como familias de proteínas, y pueden activarse diferentes miembros para obtener diferentes efectos. La diferenciación en el subgrupo $T_{H}1$ se promueve por IFN-γ al activar STAT1 en células T indiferenciadas estimuladas por antígeno. En el contexto de una infección, el IFN-γ requerido inicialmente es producido por células del sistema inmunitario innato, como linfocitos citolíticos, células dendríticas y macrófagos, porque el gen para IFN-γ está desactivado en el célula T CD4 indiferenciada en reposo.

A su vez, STAT1 induce la expresión de otro factor de transcripción, T-bet, que activa el gen para IFN-γ en la célula T y también induce la expresión de la subunidad señalizadora del receptor de IL-12. Estas células T están ahora comprometidas para convertirse en células $T_{H}1$. La citocina IL-12, una vez más producida por células inmunitarias innatas como las células dendríticas, puede entonces actuar a través de este receptor, por una vía de señalización que activa STAT4, para promover una mayor expansión y diferenciación de las células $T_{H}1$ comprometidas. Las células $T_{H}1$ efectoras generarán abundante IFN-γ cuando reconozcan antígenos en una célula blanco, con lo que reforzará la señal para la diferenciación de más células $T_{H}1$. De este modo, el reconocimiento de un tipo específico de patógeno por el sistema inmunitario innato inicia una reacción en cadena que vincula la respuesta innata con la inmunorreacción adaptativa. Por ejemplo, las infecciones bacterianas inducen a células dendríticas y macrófagos a producir IL-12, lo que favorece el desarrollo de linfocitos efectores $T_{H}1$. Éstos promueven funciones efectoras como la activación de macrófagos, que son necesarias para eliminar infecciones por micobacterias y *Listeria*, y el aporte de ayuda para la producción de anticuerpos contra bacterias extracelulares.

El desarrollo de $T_{H}2$ se favorece por una señal 3 diferente, en este caso IL-4 (fig. 8-29). Esta citocina es el inductor más potente del desarrollo de $T_{H}2$ a partir de células T CD4 indiferenciadas. Si se le encuentra mientras las células T indiferenciadas están siendo activados por antígeno, la señal IL-4 activa STAT6, que promueve la expresión del factor de transcripción GATA-3 en la célula T. GATA-3 es un potente activador de los genes que codifican varias citocinas producidas de manera característica por células $T_{H}2$, incluida IL-4, y también induce su propia expresión. De este modo, GATA-3 induce y mantiene la diferenciación de $T_{H}2$. Aún es incierto si existe una única fuente bien definida de la IL-4 que induce inicialmente la respuesta de $T_{H}2$. Datos recientes sugieren que determinadas proteínas secretadas por células dendríticas activadas podrían causar la activación de los genes para IL-4 y GATA-3 en células T, con lo que iniciarían una cascada de realimentación positiva para la diferenciación en células $T_{H}2$ como resultado de la secreción continua de IL-4. Se piensa que estas señales de células dendríticas podrían ser ligandos para el receptor Notch en células T (que se expuso en el capítulo 7 en relación con su participación en el desarrollo de las células T en el timo). Aunque los detalles aún están incompletos, parece ser que los ligandos para Notch se producen en las células dendríticas en algunas condiciones, y que la señalización por Notch aumenta la transcripción del gen para IL-4 en células T *in vitro*.

Se han analizado en detalle las células T_H1 y T_H2, por el descubrimiento de condiciones en que se les genera y mantiene en grandes cantidades *in vitro*. Otros subgrupos funcionales de células CD4 se han reconocido más recientemente, y sus propiedades y las condiciones en que se diferencian están hasta ahora menos bien identificadas. Las células T_H17 CD4 se distinguen por su capacidad de producir la citocina IL-17 pero no IFN-γ o IL-4, y en fecha reciente se les reconoció como un linaje efector diferente (fig. 8-29). Las células T CD4 indiferenciadas se comprometen con el linaje T_H17 cuando están presentes IL-6 y el factor transformador de crecimiento (TGF) β pero no hay IL-4 ni IL-12, y expresan el receptor para la citocina IL-23 en vez del receptor para IL-12 expresado por las células T_H1. Se piensa que el compromiso con el linaje T_H17 está bajo el control del factor de transcripción RORγT, que se induce en estas condiciones y que impulsa la expresión del receptor para IL-23. Al parecer la expansión y el desarrollo ulterior de actividad efectora de T_H17 requieren de IL-23, de modo similar al caso del requerimiento de IL-12 para que ocurran respuestas de T_H1 eficaces.

Los otros subgrupos de células T efectoras que pueden diferenciarse a partir de células T CD4 indiferenciadas son las células T reguladoras adaptativas (fig. 8-29). Éstas producen las citocinas IL-10 y TGF-β, que inhiben en vez de activar respuestas de células T. Tales citocinas inhibidoras dan a dichas células actividad reguladora, importante para mantener la autotolerancia durante respuestas inmunitarias intensas contra patógenos.

Las consecuencias de inducir el desarrollo de estos diversos subgrupos CD4 son profundas: la producción selectiva de células T_H1 da por resultado la inmunidad celular y la generación de clases de anticuerpo opsonizante (de manera principal IgG), mientras que la producción de un predominio de células T_H2 genera inmunidad humoral, en particular IgM, IgA e IgE. Al parecer las células T_H17 son importantes en el reclutamiento de neutrófilos para controlar las etapas tempranas de una infección, y los subgrupos de células T reguladoras restringen la inflamación y mantienen la tolerancia.

Un notable ejemplo de la diferencia que los distintos subgrupos de células T pueden hacer en cuanto al desenlace de la infección se observa en la lepra, una enfermedad causada por *Mycobacterium leprae*. Como *M. tuberculosis*, *M. leprae* prolifera en las vesículas de los macrófagos, y una defensa eficaz del hospedador requiere la activación de macrófagos por células T_H1. En pacientes con **lepra tuberculoide**, en la cual se inducen de manera preferente células T_H1, se encuentran pocas bacterias vivas, se produce poco anticuerpo, y aunque la piel y los nervios periféricos son dañados por las respuestas inflamatorias relacionadas con la activación de macrófagos, la enfermedad avanza con lentitud y el paciente suele sobrevivir. Sin embargo, cuando se inducen de manera preferente células T_H2, la principal respuesta es humoral, los anticuerpos producidos no llegan a las bacterias intracelulares, y los pacientes desarrollan la **lepra lepromatosa**, en la que *M. leprae* abunda en los macrófagos, lo que causa una destrucción hística masiva al final letal.

Lepra lepromatosa

8-20 Las células T CD4 reguladoras intervienen en el control de respuestas inmunitarias adaptativas

Las células T reguladoras de la periferia constituyen un grupo heterogéneo de células con diferentes orígenes. Un subgrupo se compromete a un destino regulatorio durante su desarrollo en el timo (sección 7-18). Éstas son las células T reguladoras naturales (células T_{reg} naturales). Se trata de células CD4 positivas que también expresan la cadena α del receptor de IL-2 (CD25) y altas concentraciones del receptor de L-selectina CD62L, y representan alrededor de 10 a 15% de las células T CD4 en la circulación de seres humanos. Las células T_{reg} naturales expresan el factor de transcripción FoxP3, que interfiere con la interacción entre AP-1 y

NFAT en el promotor de IL-2, lo cual impide la activación transcripcional del gen para IL-2 (sección 8-13). Las células T_{reg} naturales son potencialmente autorreactivas; expresan receptores de células T α:β ordinarias y al parecer son seleccionadas en el timo mediante unión de alta afinidad a moléculas del MHC que contienen péptidos propios. En la actualidad se desconoce si son activadas para expresar su actividad reguladora en la periferia por los mismos ligandos propios que las seleccionan en el timo o por otros antígenos propios o ajenos. Una vez activadas, pueden mediar sus efectos de manera dependiente del contacto, aunque existen datos que sugieren que también podrían funcionar secretando IL-10 y TGF-β, citocinas capaces de inhibir la proliferación de células T (fig. 8-29). La IL-10 también puede influir en la diferenciación de células dendríticas al inhibir la secreción de IL-12 con lo cual las hacen incapaces de promover la activación de células T y la diferenciación de T_H1. Se sabe que la disfunción de células T_{reg} naturales interviene en varios síndromes autoinmunitarios y se describe con más detalle en el capítulo 14. Además de su capacidad de prevenir enfermedades autoinmunitarias *in vivo*, se ha demostrado que las células T_{reg} naturales suprimen la proliferación de células T específicas de antígeno y en general de células T en respuesta a células alógenas *in vitro*.

Desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X

En cambio, las células T reguladoras adaptativas se desarrollan en la periferia a partir de células T CD4 indiferenciadas no comprometidas (fig. 8-29). Constituyen un grupo heterogéneo que incluye varios subgrupos de células T con diferentes fenotipos, propiedades y condiciones distintas que favorecen su diferenciación. Un subgrupo de estas células T reguladoras adaptativas, llamado T_H3, se encuentra en el sistema inmunitario de las mucosas (sección 11-13). Las células **T_H3** producen IL-4, IL-10 y TGF-β; se distinguen de las células T_H2 por su producción de TGF-β. Las células T_H3 suelen originarse de forma predominante en las mucosas y activarse por la presentación de antígeno en mucosas. Al parecer su función es suprimir o controlar inmunorreacciones en las mucosas, que constituyen barreras contra un mundo cargado de bacterias. La ausencia de estas células se vincula con enfermedad autoinmunitaria en el intestino y con enfermedad inflamatoria intestinal. Si se administran a animales grandes cantidades de autoantígeno por vía oral (lo que induce la llamada tolerancia oral) (sección 11-13), a veces resulta falta de respuesta a estos antígenos cuando se administran por otras vías y de este modo pueden evitarse enfermedades autoinmunitarias. La inducción de tolerancia oral causa la generación o expansión de células T_H3, que podrían participar en este mecanismo.

Otro subgrupo de células T reguladoras adaptativas se denomina **T_R1**. Las células T_R1 se han producido *in vitro*, y es probable que también se encuentren *in vivo*. Pueden cultivarse *in vitro* en presencia de altas concentraciones de IL-10, y su desarrollo también se favorece por IFN-α. Secretan la citocina inhibidora TGF-β pero no IL-4, lo cual ayuda a distinguirlas de las células T_H3. No es claro el origen natural de las células T_R1. Las células dendríticas inmaduras que presentan antígenos en ausencia de estímulos inflamatorios podrían ser el origen del IFN-α y la IL-10 que inician su desarrollo.

En fecha más reciente se describió otra población de células T reguladoras adaptativas en la cual se induce la expresión de FoxP3 en células T CD4 indiferenciadas en la periferia bajo condiciones de predominio de TGF-β, en vez de IFN-γ, IL-12 o IL-4 en el ambiente. Estas células T CD4 reguladoras adaptativas pueden producir TGF-β y ejercer también supresión directa a través de otros mecanismos. En la actualidad no es clara la relación entre estas células y células T_H3 y T_R1.

La IL-10 suprime las respuestas de células T directamente al reducir la producción de IL-2, TNF-α e IL-5 por células Ty en forma indirecta al inhibir la presentación de antígeno reduciendo la expresión de MHC y moléculas coestimuladoras por células presentadoras de antígeno. De modo similar, el TGF-β bloquea la producción de citocinas por células T, la división celular y la capacidad citolítica. Sin embargo, no todos los efectos de IL-10 y TGF-β son inmunodepresores; IL-10 puede favorecer la supervivencia de células B y su maduración en células plasmáticas e incrementar la actividad de células T CD8. Con todo, los efectos dominantes *in vivo* de IL-10 y TGF-β son inmunodepresores, como lo demuestra el hecho de que los ratones que carecen de una de esas citocinas son propensos a sufrir enfermedad autoinmunitaria.

Resumen

El primer paso crucial en la inmunidad adaptativa es la activación o iniciación (cebamiento) de células T específicas de antígeno indiferenciadas por células presentadoras de antígeno dentro de los tejidos y órganos linfáticos por los cuales pasan en forma continua. La característica más distintiva de las células presentadoras de antígeno es la expresión de moléculas coestimuladoras de superficie, de las cuales las moléculas B7 son las más importantes en las respuestas naturales a la infección. Las células T indiferenciadas reaccionan a antígeno sólo cuando la célula presentadora de antígeno muestra tanto un antígeno específico al receptor de la célula T como una molécula B7 a CD28, el receptor para B7 en el célula T.

La activación de células T indiferenciadas causa su proliferación y la diferenciación de su progenie en células T efectoras. La proliferación y diferenciación dependen de la producción de citocinas, en particular IL-2, que se une a un receptor de alta afinidad en el célula T activada. Las células T cuyos receptores antigénicos se ligan en ausencia de señales coestimuladoras no producen IL-2 y se tornan anérgicos o mueren. Este doble requisito de unión a receptor y coestimulación por la misma célula presentadora de antígeno ayuda a impedir que células T indiferenciadas reaccionen a antígenos propios en células hísticas, que carecen de actividad coestimuladora.

Las células T en proliferación estimuladas por antígenos se transforman en células T efectoras, lo cual constituye el acontecimiento decisivo en la mayor parte de las inmunorreacciones adaptativas. Diversas formas de señal 3 contribuyen a determinar el tipo de célula T efectora que se desarrolla en respuesta a una infección. A su vez, la naturaleza de la señal 3 es influida por la respuesta emitida por el sistema inmunitario innato cuando reconoce por primera ocasión el patógeno. En cuanto una clona expandida de células T adquiere actividad efectora, su progenie puede actuar en cualquier célula blanco que exhiba antígenos en su superficie. Las células T efectoras tienen diversas funciones. Las células T citotóxicas CD8 reconocen células infectadas por virus y las destruyen. Las células T efectoras T_H1 promueven la activación de macrófagos, y ambos aportan juntos la inmunidad celular. Las células T_H2 y T_H1 coordinan la activación de células B para producir diferentes clases de anticuerpo, con lo que impulsan la inmunorreacción humoral. Las células T_H17 fomentan la reacción inflamatoria aguda a las infecciones reclutando neutrófilos en los sitios de infección. Los subgrupos de células T CD4 reguladores restringen la inmunorreacción produciendo citocinas inhibidoras, con lo que evitan daños colaterales a tejidos circundantes.

Propiedades generales de las células T efectoras y sus citocinas

Todas las funciones efectoras de células T implican la interacción de una célula T efectora con una célula blanco que exhibe un antígeno específico. Las proteínas efectoras liberadas por las células T se enfocan en el blanco por mecanismos que son activados por el reconocimiento de antígenos. Dicho mecanismo es común a todos los tipos de células T efectoras, mientras que sus acciones efectoras dependen del conjunto de proteínas de membrana y secretorias que expresan o liberan al unirse sus receptores antigénicos. Los diferentes tipos de células T efectoras se especializan para enfrentar diferentes tipos de patógenos, y las moléculas efectoras que están programadas para producir causan distintos efectos apropiados en la célula blanco.

8-21 Las interacciones de células T efectoras con células blanco son iniciadas por moléculas de adhesión celular no específicas de antígenos

Una vez que un célula T efectora ha completado su diferenciación en el tejido linfático, debe hallar células blanco que exhiban el complejo péptido:MHC que él reconoce. Algunas células T_H2 encuentran su blanco de linfocito B sin salir del tejido linfático, como se describe con mayor detalle en el capítulo 9. Sin embargo, la mayor parte de las células T efectoras emigran desde su sitio de activación en tejidos linfáticos y pasan a la sangre a través del conducto torácico. Debido a los cambios que ocurren en la superficie celular durante la diferenciación, esos linfocitos ahora pueden migrar a los tejidos, en particular a los sitios de infección. Son guiados a estos sitios por cambios en las moléculas de adhesión expresadas en el endotelio de los vasos sanguíneos locales como resultado de infección, y por cambios quimiotácticos locales.

La unión inicial de una célula T efectora a su blanco, como la de una célula T indiferenciada a una célula presentadora de antígenos, es una interacción inespecífica de antígeno mediada por LFA-1 y CD2. Las concentraciones de LFA-1 y de CD2 son dos a cuatro veces mayores en las células T efectoras que en las indiferenciadas, de modo que los primeros pueden unirse de manera eficiente a células blanco que tienen menos ICAM y CD58 en su superficie que las células presentadoras de antígeno. Esta interacción es transitoria a menos que el reconocimiento de antígeno en la célula blanco por el receptor del célula T desencadene un aumento de la afinidad del LFA-1 del linfocito por su ligando. Las células T se unen entonces en forma más estrecha a su blanco y permanecen así por el tiempo suficiente para liberar sus moléculas efectoras. Las células T efectoras CD4, que activan macrófagos o inducen a células B a secretar anticuerpos, deben mantener el contacto con sus blanco por periodos relativamente largos. En cambio, es posible observar al microscopio que las células T citotóxicas se unen a su blanco y se disocian de éste de manera sucesiva y con relativa rapidez, destruyéndolo (fig. 8-30). La destrucción del blanco, o algún cambio local en la célula T efectora, permite a ésta desprenderse y dirigirse a nuevos blancos. No se sabe cómo es que las células T efectoras CD4 se separan de su blanco que carece del antígeno apropiado, aunque los datos sugieren que la unión de CD4 a moléculas del MHC de clase II sin acoplamiento del receptor de la célula T constituye una señal para que la célula se separe.

8-22 La unión con los receptores de células T dirige la liberación de moléculas efectoras y las concentra en la célula blanco

Cuando se unen a sus complejos péptido antigénico:MHC propio o a compleos péptido propio:MHC propio, los receptores de las células T y sus correceptores complementarios se agrupan en el sitio de contacto célula-célula, formando lo que se denomina **complejo de adhesión supramolecular** (**SMAC**) o **sinapsis inmunitaria**. Otras moléculas de superficie celular también se agrupan aquí. Por ejemplo, la unión estrecha de LFA-1 a ICAM-1 inducida por la ligadura del receptor de las células T crea un sello molecular que rodea al receptor y su correceptor (fig. 8-31).

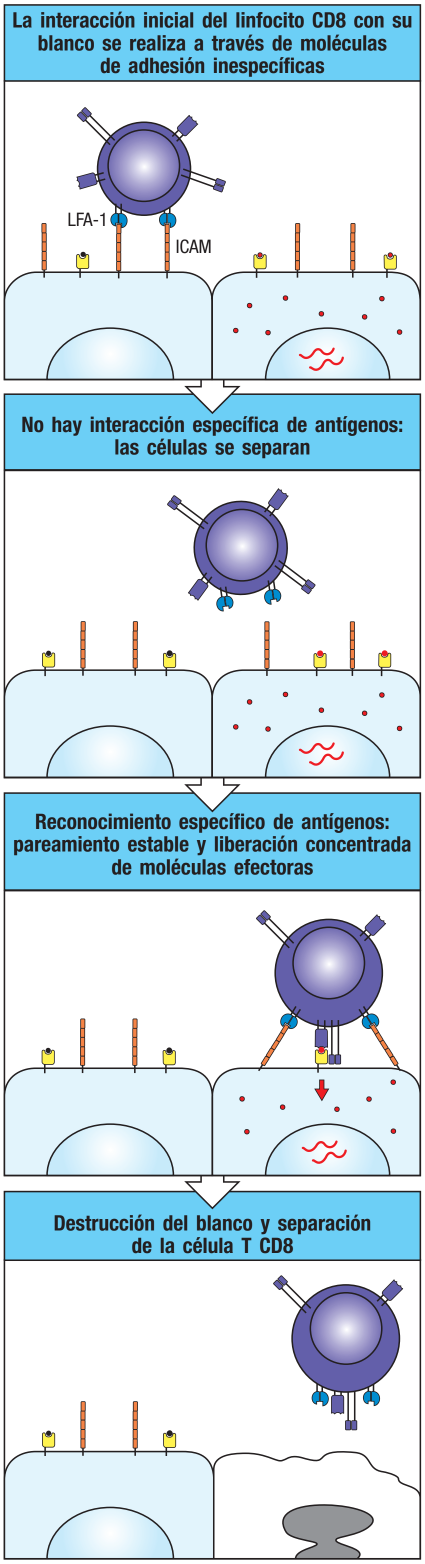

La interacción inicial del linfocito CD8 con su blanco se realiza a través de moléculas de adhesión inespecíficas
LFA-1
ICAM
No hay interacción específica de antígenos: las células se separan
Reconocimiento específico de antígenos: pareamiento estable y liberación concentrada de moléculas efectoras
Destrucción del blanco y separación de la célula T CD8

Fig. 8-30. En las interacciones de células T con sus blancos inicialmente participan moléculas de adhesión inespecíficas. La principal interacción inicial se da entre LFA-1 de la célula T, ilustrado aquí como un linfocito T CD8 citotóxico, e ICAM-1 o ICAM-2 de la célula blanco (panel superior). Esta unión permite al linfocito permanecer en contacto con la célula blanco e inspeccionar su superficie en busca de complejos péptido específico: MHC. Si la célula blanco no porta el antígeno específico, la célula T se separa (segundo panel) y puede inspeccionar otros blancos potenciales hasta que encuentra el antígeno específico (tercer panel). La señalización a través del receptor de la célula T incrementa la fuerza de las interacciones adhesivas, lo que prolonga el contacto entre las dos células y estimula a la célula T para que emita sus moléculas efectoras. Luego esta célula se separa (panel inferior).

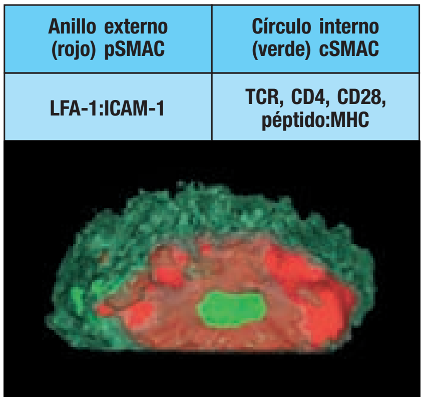

Anillo externo (rojo) pSMAC
Círculo interno (verde) cSMAC
LFA-1:ICAM-1
TCR, CD4, CD28, péptido:MHC

Fig. 8-31. La zona de contacto entre una célula T efectora y su blanco forma una sinapsis inmunitaria. Se muestra una micrografía de fluorescencia confocal de la zona de contacto entre una célula T CD4 y un linfocito B (vista a través de una de las células). Las proteínas de la zona de contacto entre la célula T y la célula presentadora de antígeno forman una estructura llamada sinapsis inmunitaria o complejo de adhesión supramolecular (SMAC), que se organiza en dos regiones distintas: el SMAC externo o periférico (pSMAC), indicado por el anillo rojo; y el SMAC interno o central (cSMAC), indicado en verde claro. El cSMAC tiene abundancia de receptor de células T (TCR), CD4, CD8, CD28 y CD2. El pSMAC es rico en la integrina LFA-1 y la proteína citoesquelética talina. Micrografía cortesía de A. Kupfer.

El agrupamiento de los receptores de las células T constituye una señal para reorientar el citoesqueleto, lo que polariza la célula efectora de modo que concentre la liberación de moléculas efectoras en el sitio de contacto con la célula blanco. Esto se ilustra para el caso de uns célula T citotóxica en la figura 8-32. Un importante intermediario en el efecto de la señalización por células T sobre el citoesqueleto es la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP); los defectos de dicha proteína dan por resultado la incapacidad de las células T de polarizarse, entre otros efectos, y causan un síndrome de inmunodeficiencia que da su nombre a la proteína (sección 12-15). La WASP se activa mediante señalización por receptor de las células T a través de varias vías, por ejemplo mediante una proteína adaptadora llamada Nck o por las pequeñas proteínas de unión a GTP conocidas como Cdc42 y Rac1, que son activadas por la proteína adaptadora Vav. La polarización comienza con la reorganización local del citoesqueleto de actina cortical en el sitio de contacto; esto a su vez causa la reorientación del centro organizador de microtúbulos (MTOC), el centro a partir del cual se produce el citoesqueleto de microtúbulos, y del aparato de Golgi (GA), por el que viajan la mayor parte de las proteínas destinadas a la secreción. En las células T citotóxicas, la reorientación del citoesqueleto concentra la exocitosis de los gránulos citotóxicos preformados en el sitio de contacto con su célula blanco. La polarización de una célula blanco también concentra la secreción de moléculas efectoras solubles cuya síntesis es inducida *de novo* por ligadura del receptor de células T. Por ejemplo, la IL-4, que es la principal molécula efectora de las células T_H2, se confina y concentra en el sitio de contacto con la célula blanco (fig. 9-6).

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Así, el receptor de células T específico de antígeno controla el envío de señales efectoras de tres maneras: induce el enlace estrecho de células efectoras con sus células blanco para crear un espacio reducido en el cual pueden concentrarse moléculas efectoras; concentra su envío en el sitio de contacto induciendo una reorientación del aparato secretorio de la célula efectora; y desencadena su síntesis o liberación (o ambas). Todos estos mecanismos contribuyen a concentrar la acción de moléculas efectoras en la célula que porta un antígeno específico. De este modo, la actividad de las células T efectoras es altamente selectiva en cuanto a las células blanco apropiadas, aunque las moléculas efectoras en sí no son específicas de antígeno.

8-23 Las funciones efectoras de las células T son determinadas por el conjunto de moléculas efectoras que producen

Las moléculas efectoras producidas por células T efectoras se dividen en dos clases amplias: **citotoxinas**, que se almacenan en gránulos citotóxicos especializados y son liberados por células T CD8 citotóxicas (fig. 8-32), y citocinas y proteínas de membrana afines, que sintetizan *de novo* todas las células T efectoras. Las citotoxinas son las principales moléculas efectoras de las células T citotóxicas y se revisan en la sección 8-28. Su liberación en particular debe ser estrictamente regulada, porque son inespecíficas: pueden penetrar la bicapa lipídica de cualquier célula e inducir la apoptosis de ésta. En cambio, las células T CD4 efectoras actúan principalmente al producir citocinas y proteínas de membrana, y sus

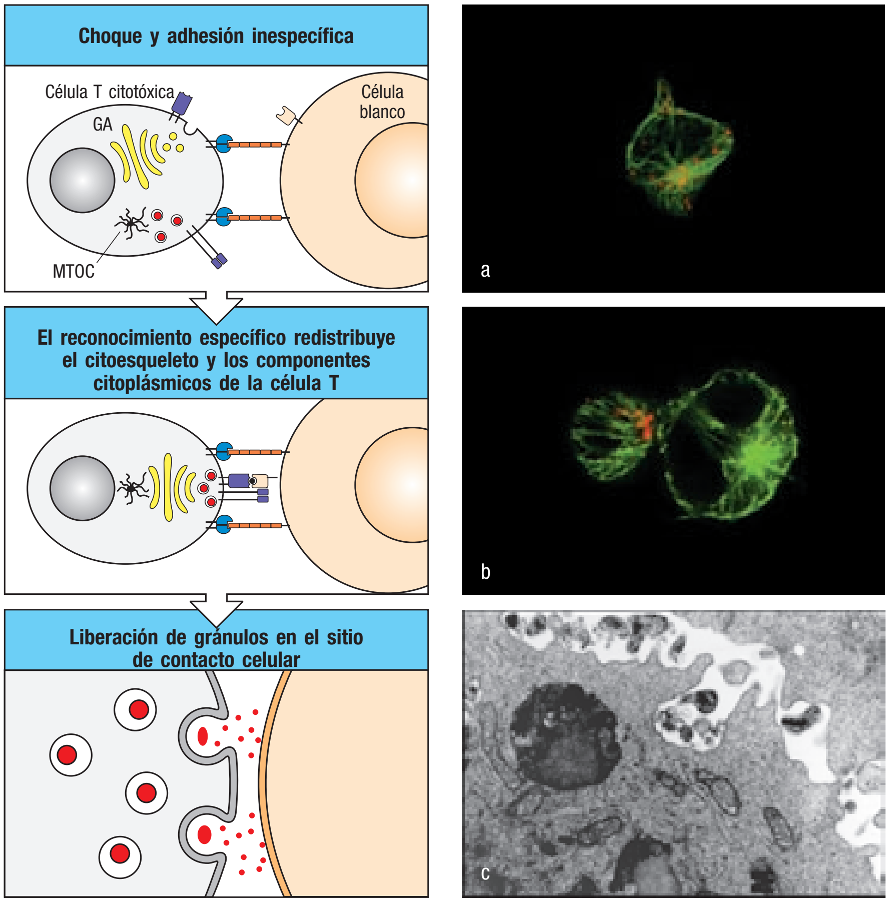

Choque y adhesión inespecífica
Célula T citotóxica
GA
Célula blanco
MTOC
El reconocimiento específico redistribuye el citoesqueleto y los componentes citoplásmicos de la célula T
Liberación de gránulos en el sitio de contacto celular
a
b
c

Fig. 8-32. La polarización celular de células T durante el reconocimiento de antígenos específicos permite concentrar moléculas efectoras en la célula blanco portadora de antígeno. El ejemplo ilustrado aquí corresponde a una célula T CD8 citotóxica. Las células T citotóxicas contienen lisosomas especializados que reciben el nombre de gránulos citotóxicos (mostrados en rojo en los paneles de la izquierda), los cuales contienen proteínas citotóxicas. La unión inicial a una célula blanco por medio de moléculas de adhesión no tiene efecto alguno en la ubicación de los gránulos citotóxicos. La unión del receptor de la célula T hace que el linfocito se polarice; la reorganización del citoesqueleto de actina cortical en el sitio de contacto alinea el centro organizador de microtúbulos (MTOC), que a su vez alinea el aparato secretor, incluido el aparato de Golgi (GA), hacia la célula blanco. Entonces las proteínas almacenadas en los gránulos citotóxicos procedentes del aparato de Golgi se dirigen en forma específica hacia la célula blanco. La micrografía del panel **a** muestra una célula T citotóxica aislada libre. El citoesqueleto de microtúbulos está teñido de verde, y los gránulos citotóxicos, de rojo. Obsérvese que los gránulos están dispersos en todo el linfocito. En el panel **b** se muestra un célula T citotóxica unida a una célula blanco (más grande). Los gránulos se agrupan ahora en el sitio de contacto célula-célula de la célula T unida. La micrografía electrónica del panel **c** muestra la liberación de gránulos desde una célula T citotóxica. Paneles **a** y **b** cortesía de G. Griffiths. Panel **c** cortesía de E. Podack.

acciones se restringen a células que portan moléculas del MHC de clase II y que expresan receptores para estas proteínas.

Las principales moléculas efectoras de las células T se resumen en la figura 8-33. Las citocinas son un grupo diverso de proteínas, y se revisan en forma breve antes de abordar las citocinas de células T y sus acciones. Las citocinas solubles y moléculas de membrana a menudo actúan en combinación para mediar estos efectos.

8-24 Las citocinas pueden actuar en forma local o a distancia

Las citocinas son pequeñas proteínas solubles secretadas por una célula, capaces de modificar el comportamiento o las propiedades de ésta o de otra célula. Son producidas por muchos tipos celulares además de las células del sistema inmunitario. En el capítulo 2 se exponen las citocinas liberadas por células fagocíticas; ahí se abordaron las reacciones inflamatorias que son importantes en la inmunidad innata. Aquí la atención se concentra en las citocinas que median las funciones efectoras de las células T. Las citocinas producidas por linfocitos a menudo se denominan **linfocinas**, pero esta nomenclatura puede ser confusa porque algunas linfocinas también son secretadas por otras células aparte de linfocitos; por tanto, aquí se utiliza el término genérico "citocina" para todas ellas. La mayor parte de las citocinas producidas por células T reciben el nombre de **interleucina (IL)** seguido de un número; en este capítulo ya se presentaron varias interleucinas. En la figura 8-34 se muestran las citocinas producidas por células T, y en el apéndice III se presenta una lista más amplia de las citocinas de interés en inmunología. La mayor parte de las citocinas tienen una multitud de efectos biológicos distintos cuando se estudian en grandes concentraciones en experimentos biológicos *in*

Células T CD8: péptido + MHC de clase I		Células T CD4: péptido + MHC de clase II							
Células T citotóxicas (citolíticas)		Células T_H1		Células T_H2		Células T_H17		Células T_{reg}	
Moléculas efectoras citotóxicas	Otros	Moléculas efectoras activadoras de macrófagos	Otros	Moléculas efectoras activadoras de células B	Otros	Reclutamiento de neutrófilos	Otros	Citocinas supresoras	Otros
Perforina Granzimas Granulisina Ligando de Fas	IFN-γ LT-α TNF-α	IFN-γ GM-CSF TNF-α Ligando de CD40 Ligando de Fas	IL-3 LT-α CXCL2 (GROβ)	IL-4 IL-5 IL-13 Ligando de CD40	IL-3 GM-CSF IL-10 TGF-β CCL11 (eotaxina) CCL17 (TARC)	IL-17A IL-17F IL-6	TNF CXCL1 (GROα)	IL-10 TGF-β	GM-CSF

Fig. 8-33. Los diferentes tipos de subgrupos de células T efectoras producen diferentes moléculas efectoras. Las células T CD8 son en forma predominante células T citolíticas que reconocen complejos péptido:MHC de clase I. Liberan perforina (que ayuda a liberar granzimas en la célula blanco), granzimas (proproteasas activadas intracelularmente para inducir la apoptosis de la célula blanco) y a menudo la citocina IFN-γ. También portan la molécula efectora unida a membrana ligando de Fas (CD178). Cuando éste se une a Fas (CD95) en una célula blanco, activa la apoptosis de la célula portadora de Fas. Los diversos subgrupos funcionales de células T CD4 reconocen complejos péptido:MHC de clase II. Las células T_H1 se especializan en activar macrófagos que están infectados por patógenos o que los han fagocitado; secretan IFN-γ para activar la célula infectada, así como otras moléculas efectoras. Pueden expresar ligando de CD40 o ligando de Fas de membrana o ambos. El ligando de CD40 induce la activación de la célula blanco, mientras que el ligando de Fas induce la muerte de los blanco que portan Fas, de modo que la actividad de la célula T_H1 es influida en gran medida por cuál molécula se exprese. Las células T_H2 se especializan en promover respuestas inmunitarias contra parásitos y también promueven reacciones alérgicas. Colaboran en la activación de células T y secretan los factores de crecimiento de células B IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La principal molécula efectora unida a membrana que se expresa en células T_H2 es el ligando de CD40, que se une a CD40 de células B e induce en éstas la proliferación y el cambio de isotipo (cap. 9). Las células T_H17 producen miembros de la familia de IL-17 así como IL-6, y promueven la inflamación aguda al ayudar a reclutar neutrófilos en sitios de infección. Las células T_{reg}, de las cuales existen varios tipos, producen citocinas inhibidoras como IL-10 y TGF-β y ejercen acciones inhibidoras a través de mecanismos desconocidos que dependen del contacto celular.

vitro, pero la desactivación selectiva de los genes que codifican citocinas y sus receptores en ratones (apéndice I, sección A-47) ha ayudado a clarificar sus funciones fisiológicas.

La principal citocina liberada por células T CD8 efectoras es el IFN-γ, capaz de bloquear la multiplicación vírica o incluso dirigir la eliminación de virus de células infectadas sin destruir éstas. Los subgrupos CD4 efectores liberan conjuntos diferentes de citocinas pero con alguna superposición, que definen sus acciones distintivas en la inmunidad. Las células T_H17 secretan IL-17, IL-6, TNF y la quimiocina CXCL1, todas las cuales actúan para reclutar neutrófilos en sitios de infección en una fase temprana de la inmunorreacción adaptativa. Las células T_H1 secretan IFN-γ, que es la principal citocina activadora de macrófagos, y LT-α (también llamada linfotoxina o TNF-β), que activa macrófagos, inhibe células B y es directamente citotóxica para algunas células. Las células T_H2 secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, además de que tienen ligando de CD40 en su superficie, todo lo cual activa células B, e IL-10, que inhibe la activación de macrófagos. Durante las primeras etapas de la activación, siempre que haya presentes señales coestimuladoras, las células T CD4 producen IL-2, y sólo muy pequeñas cantidades de IL-4 e IFN-γ.

Ya se consideró en la sección 8-22 cómo es que la unión del receptor de células T ordena la liberación polarizada de estas citocinas de modo que se concentren en el sitio de contacto con la célula blanco. Además, la mayor parte de las citocinas solubles tienen acciones locales que son sinérgicas con las propias de las moléculas efectoras unidas a membrana. El efecto de todas estas moléculas es por tanto combinatorio, y dado que los efectoras de membrana sólo pueden unirse a receptores de una célula interactuante, éste es otro mecanismo por el cual los efectos selectivos de las citocinas se concentran en la célula blanco. Los efectos de algunas citocinas se confinan aún más a las células blanco por la regulación estrecha de su síntesis: la síntesis de IL-2, IL-4 e IFN-γ es controlada por inestabilidad del mRNA (sección 8-13), de modo que su secreción por células T no continúa luego de que termina la interacción con una célula blanco.

Algunas citocinas tienen efectos más distantes. IL-3 y GM-CSF (fig. 8-34) son liberadas por células T_H1 y T_H2 y actúan en células de la médula ósea para estimular la producción de macrófagos y granulocitos, que son ambos células efectoras inespecíficas importantes tanto en la inmunidad humoral como en la celular. La IL-3 y el GM-CSF también estimulan la producción de células dendríticas a partir de precursores de la médula ósea. Las células T predominantes activadas en reacciones alérgicas son células T_H2, y la IL-5 que producen puede incrementar la producción de eosinófilos, que contribuyen a la fase tardía de una reacción alérgica (cap. 13). Es posible que el hecho de que el efecto de una citocina dada sea local o más distante refleje las cantidades liberadas, el grado en que esta liberación se concentra en la célula blanco, y la estabilidad de la citocina *in vivo*.

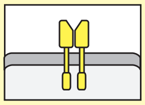
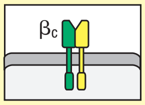
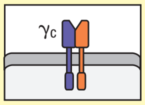
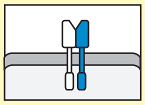
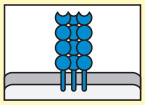
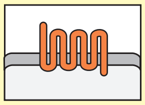
Citocina	Fuente de células T	Efectos en					Efecto de la desactivación génica
		Células B	Células T	Macrófagos	Células hematopoyéticas	Otras células somáticas	
Interleucina-2 (IL-2)	Indiferenciadas, T_H1, algunos CD8	Estimula el crecimiento y la síntesis de la cadena J	Crecimiento	–	Estimula el crecimiento de linfocitos citolíticos	–	↓Respuestas de células T, IBD
Interferón-γ (IFN-γ)	T_H1, CTL	Diferenciación, síntesis de IgG2a (murino)	Inhibe el crecimiento de las células T_H2	Activación, ↑MHC de clases I y II	Activa los linfocitos citolíticos	Antivírica, ↑MHC de clases I y II	Susceptible a micobacterias, algunos virus
Linfotoxina (LT, TNF-β)	T_H1, algunos CTL	Inhibe	Destrucción	Activa, induce la producción de NO	Activa neutrófilos	Destruye fibroblastos y células tumorales	Ausencia de ganglios linfáticos Desorganización del bazo
Interleucina-4 (IL-4)	T_H2	Activación, crecimiento, IgG1, IgE, ↑inducción del MHC, clase II	Crecimiento, supervivencia	Inhibe la activación de macrófagos	↑Crecimiento de mastocitos	–	Ausencia de células T_H2
Interleucina-5 (IL-5)	T_H2	Ratón: diferenciación, síntesis de IgA	–	–	↑Crecimiento y diferenciación de eosinófilos	–	Eosinofilia reducida
Interleucina-10 (IL-10)	TH2 (ser humano: algunos T_H1), T_{reg}	↑MHC de clase II	Inhibe T_H1	Inhibe la liberación de citocinas	Coestimula el crecimiento de mastocitos	–	IBD
Interleucina-3 (IL-3)	T_H1, T_H2, algunos CTL	–	–	–	Factor de crecimiento para células hematopoyéticas progenitoras (multi-CSF)	–	–
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	T_H1, algunos T_H2, algunos CTL	–	–	Activa, induce la producción de NO	–	Activa el endotelio microvascular	Susceptibilidad a septicemia por gramnegativos
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)	T_H1, algunos T_H2, algunos CTL	Diferenciación	Inhibe el crecimiento (¿?)	Activación, diferenciación en células dendríticas	↑Producción de granulocitos y macrófagos (mielopoyesis) y células dendríticas)	–	–
Factor transformador de crecimiento β (TGF-β)	Células T CD4 (T_{reg})	Inhibe el crecimiento, factor de cambio a IgA	Inhibe el crecimiento, promueve la supervivencia	Inhibe la activación	Activa neutrófilos	Inhibe/estimula el crecimiento celular	Muerte a las ~10 semanas
Interleucina-17 (IL-17)	Células T CD4 (T_H17), macrófagos	–	–	–	Estimula el reclutamiento de neutrófilos	Estimula fibroblastos y células epiteliales a secretar quimiocinas	–

Fig. 8-34. Nomenclatura y funciones de citocinas bien definidas de células T. Cada citocina tiene múltiples actividades en diferentes tipos celulares. Se resaltan en rojo las actividades principales de citocinas efectoras. La mezcla de citocinas secretada por un tipo celular dado produce muchos efectos a través de lo que se conoce como "red de citocinas". ↑, aumento; ↓, disminución; CTL, linfocito citotóxico; NK, linfocito citolítico; CSF, factor estimulante de colonias; IBD, enfermedad inflamatoria intestinal; NO, óxido nítrico.

8-25 Las citocinas y sus receptores se clasifican en familias bien definidas de proteínas estructuralmente relacionadas

Las citocinas pueden agruparse según su estructura en diferentes familias, y de modo similar sus receptores (fig. 8-35). En el capítulo 2 se presentan miembros de algunas de estas familias, y se hace una breve revisión de las quimiocinas (sección 2-24). Aquí la atención se concentra en las hematopoyetinas, la familia del TNF y el IFN-γ debido a sus importantes funciones en la actividad efectora de las células T. Los miembros de la familia del TNF actúan como trímeros, la mayor parte de los cuales está unido a membrana de modo que tienen propiedades muy distintas de otras citocinas. Con todo, comparten algunas propiedades de importancia con las

Fig. 8-35. Los receptores de citocina pertenecen a familias de proteínas receptoras, cada una con estructura subunitaria distintiva. Una gran cantidad de citocinas señalizan a través de miembros de la superfamilia del receptor de hematopoyetina, llamada así a causa del primer miembro de esta familia en ser descrito, el receptor de eritropoyetina. La superfamilia de receptores de hematopoyetina incluye receptores homodiméricos y heterodiméricos, que se subdividen en familias con base en secuencia proteínica y estructura subunitaria. En los tres primeros renglones se presentan ejemplos de esta superfamilia. En esos receptores, con frecuencia una cadena define la especificidad de ligando del receptor, mientras que la cadena β o γ confiere la función de señalización intracelular. El receptor para la citocina de macrófagos IL-6 (cap. 2) también es miembro de la superfamilia de la hematopoyetina, pero señaliza a través de una cadena accesoria distinta de β_c o γ_c. Los receptores para interferones y citocinas tipo interferón son receptores heterodiméricos que constituyen otra familia de receptores de citocinas más pequeñas. Otras familias más de receptores de citocinas son la familia del receptor de factor de necrosis tumoral (TNFR) y la familia del receptor de quimiocina, esta última perteneciente a la muy grande superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Cada miembro de una familia es una variante con distinta especificidad, que realiza una función particular en la célula que lo expresa. Para la familia del TNFR, los ligandos actúan como trímeros y pueden unirse a la membrana celular en vez de ser secretados. Los diagramas indican las representaciones de estos receptores que el lector encontrará en todo el libro. Algunos de estos receptores ya se han mencionado, otros se presentan en capítulos posteriores, y algunos son ejemplos importantes de otros sistemas biológicos.

Receptores homodiméricos		Receptores para eritropoyetina y hormona del crecimiento
Receptores heterodiméricos con una cadena común		Receptores para IL-3, IL-5, GM-CSF, comparten una cadena común, CD131 o β_c (cadena β común)
		Receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 comparten una cadena común, CD132 o γ_c (cadena γ común). El receptor para IL-2 tiene una tercera cadena, una subunidad de alta afinidad IL-2Rα (CD25)
Receptores heterodiméricos (sin una cadena común)		Receptores para IL-13, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-10
Familia de receptores de TNF		Receptores I y II para factor de necrosis tumoral (TNF) CD40, Fas (Apo1, CD95), CD30, CD27, receptor para factor de crecimiento nervioso
Familia de receptores de quimiocina		CCR1–10, CXCR1–5, XCR1, CX3CR1

citocinas solubles de células T, porque también se sintetizan *de novo* durante el reconocimiento de antígenos por células T e influyen en el comportamiento de la célula blanco.

Muchas de las citocinas solubles producidas por células T efectoras son miembros de la familia de las hematopoyetinas. Estas citocinas y sus receptores pueden dividirse aún más en subfamilias caracterizadas por semejanzas funcionales y relación genética. Por ejemplo, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF tienen relación estructural, sus genes están muy ligados en el genoma, y todos son citocinas importantes producidas por células T_H2. Además, se unen a receptores muy relacionados entre sí, que forman una familia de receptores de citocina. Los receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF comparten una cadena β en común. Otro subgrupo de receptores de citocinas se define por su uso de la cadena γ del receptor de IL-2. Esta cadena es compartida por receptores de las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 y en la actualidad se denomina cadena γ común (γ_c). Con relación más lejana, el receptor para IFN-γ es un miembro de una pequeña familia de receptores de citocina que guarda algunas semejanzas con la familia de receptores de hematopoyetina. Esta familia también incluye el receptor para IFN-α e IFN-β, y los receptores para IL-10 e IL-13.

En términos generales, las relaciones estructurales, funcionales y genéticas entre las citocinas y sus receptores sugieren que pueden haberse diversificado en paralelo durante la evolución de funciones efectoras cada vez más especializadas. Estos efectos funcionales específicos dependen de sucesos de señalización intracelular que son desencadenados por la unión de citocinas a sus receptores específicos. Los receptores de hematopoyetina e interferón señalizan todos a través de la vía JAK-STAT y activan diferentes combinaciones de STAT con diferentes efectos, como se describe en la sección 8-19.

8-26 La familia de citocinas TNF consta de proteínas triméricas que suelen unirse a la superficie celular

El TNF-α es producido por células T en las formas soluble y unida a membrana, ambas constituidas por tres cadenas proteínicas idénticas (un homotrímero; fig. 2-44). El TNF-β, actualmente más conocido como linfotoxina α (LT-α), puede producirse como un homotrímero secretorio pero suele unirse a la superficie celular formando heterotrímeros con un tercer miembro de esta familia unido a la membrana llamado LT-β. Los receptores para estas moléculas, TNFR-I y TNFR-II, forman homotrímeros cuando se unen a TNF-α o LT. La estructura trimérica caracteriza a todos los miembros de la familia TNF, y al parecer la trimerización inducida por ligando de sus receptores es un suceso crítico en el inicio de la señalización.

La mayor parte de las células T efectoras expresan miembros de la familia proteínica TNF como moléculas de superficie celular. Las más importantes en la actividad efectora de las células T son TNA-α, LT-α, ligando de Fas (CD178) y ligando de CD40; estos dos últimos siempre se encuentran unidos a membrana. Todas las proteínas anteriores se unen a receptores que son miembros de la familia TNFR; TNFR-I y TNFR-II pueden interactuar con TNF-α o LT-α, mientras que el ligando de Fas y el ligando de CD40 se unen respectivamente a las proteínas transmembrana Fas (CD95) y CD40 en las células blanco. Fas contiene un “dominio de muerte” en su cola citoplásmica, y la unión de Fas con el ligando de Fas induce la muerte por apoptosis en la célula portadora de Fas (fig. 6-29). Otros miembros de la familia TNFR, incluido TNFR-I, también se unen a dominios de muerte y además pueden inducir la apoptosis. Así, TNF-α y LT-α pueden inducir apoptosis al unirse a TNFR-I.

Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS)

El ligando de CD40 reviste especial importancia para la actividad efectora de las células T CD4; se induce en células T_H1 y T_H2, y envía señales activadoras a células B y macrófagos a través de CD40. La cola citoplásmica de CD40 carece de un dominio de muerte; en cambio, al parecer se une corriente abajo con proteínas llamadas TRAF (factores relacionados con receptor de TNF). CD40 participa en la activación de células B y macrófagos; la unión de CD40 a células B promueve la proliferación y el cambio de isotipo, mientras que la unión de CD40 a macrófagos induce a éstos a secretar TNF-α y los hace receptivos a concentraciones mucho menores de IFN-γ. La expresión deficiente de ligando de CD40 se relaciona con inmunodeficiencia, como se describe en los capítulos 9 y 14.

Inmunodeficiencia hiper-IgM ligada al cromosoma X

Resumen

Las interacciones entre células T efectoras y sus blanco son iniciadas por la adhesión inespecífica de antígeno entre las células. Las actividades efectoras de las células T sólo se inducen cuando el receptor de una célula T efectora reconoce complejos péptido:MHC en la superficie de la célula blanco. Este suceso de reconocimiento hace que la célula T efectora se adhiera con más fuerza a la célula blanco portadora de antígeno y libere sus moléculas efectoras directamente en la célula blanco, lo cual causa la activación o muerte de ésta. Las consecuencias inmunitarias del reconocimiento de antígeno por una célula T efectora dependen en gran medida del conjunto de moléculas efectoras que éste produce al unirse a una célula blanco específica. Las células T citotóxicas CD8 almacenan citotoxinas preformadas en gránulos citotóxicos especializados, cuya liberación ocurre de manera muy concentrada en el sitio de contacto con la célula blanco infectada, lo cual destruye ésta sin afectar a las células no infectadas que estén en la periferia. Las citocinas y los miembros de la familia TNF de proteínas efectoras de membrana se sintetizan *de novo* por la mayor parte de las células T efectoras. Las células T_H1 expresan proteínas efectoras que activan macrófagos, y citocinas que inducen cambio de clase a determinadas clases de anticuerpo. Las células T_H2 expresan proteínas efectoras que activan células B y secretan citocinas que promueven el cambio de clase a anticuerpos que participan en reacciones antiparasitarias y de tipo alérgico. Las células T_H17 secretan IL-17, que recluta células inflamatorias agudas como neutrófilos en el sitio de infección. Las moléculas efectoras de membrana pueden enviar señales sólo a una célula interactuante que porte el receptor apropiado, mientras que las citocinas solubles pueden actuar en receptores de citocina expresados en forma local en células blanco o hematopoyéticas a alguna distancia. Las acciones de citocinas y moléculas efectoras de membrana a través de sus receptores específicos, junto con los efectos de las citotoxinas liberadas por células CD8, explican la mayor parte de las funciones efectoras de las células T.

Citotoxicidad mediada por células T

Todos los virus y algunas bacterias se multiplican en el citoplasma de células infectadas; de hecho, un virus es un parásito altamente complejo sin un aparato biosintético o metabólico propio y que, en consecuencia, sólo puede multiplicarse dentro de células. Aunque son susceptibles a anticuerpos antes de penetrar en la célula, una vez que lo han hecho estos patógenos son inaccesibles para los anticuerpos y sólo pueden eliminarse mediante la destrucción o modificación de las células infectadas de las que dependen. Esta función en la defensa del hospedador la realizan en gran parte las células T CD8 citotóxicas, aunque las células T CD4 también pueden adquirir capacidades citotóxicas. La participación crucial de las células T citotóxicas para limitar tales infecciones se observa en la mayor susceptibilidad de animales artificialmente privados de esos linfocitos, o de ratones o seres humanos que carecen de las moléculas del MHC de clase I que presentan antígeno a células T CD8. La eliminación de células infectadas sin destruir tejido sano requiere que los mecanismos citotóxicos de las células T CD8 sean potentes y dirigidos de manera precisa.

8-27 Las células T citotóxicas pueden inducir a las células blanco a sufrir la muerte celular programada

Las células pueden morir de varias maneras. La lesión física o química, como en la privación de oxígeno que ocurre en el músculo cardiaco durante un ataque al miocardio o el daño de la membrana celular por anticuerpo y complemento, causa la desintegración o necrosis celulares. El tejido muerto o necrótico es ingerido y degradado por células fagocíticas, que finalmente eliminan todo el tejido dañado y curan la herida. La otra forma de destrucción celular es la muerte celular programada, que puede ocurrir por apoptosis o por muerte celular autofágica. La apoptosis es una respuesta celular normal crítica para el remodelamiento de los tejidos que ocurre durante el desarrollo y la metamorfosis en todos los animales multicelulares. Como se vio en el capítulo 7, la mayor parte de los timocitos muere por apoptosis cuando no son sujetos a selección positiva. Los primeros cam-

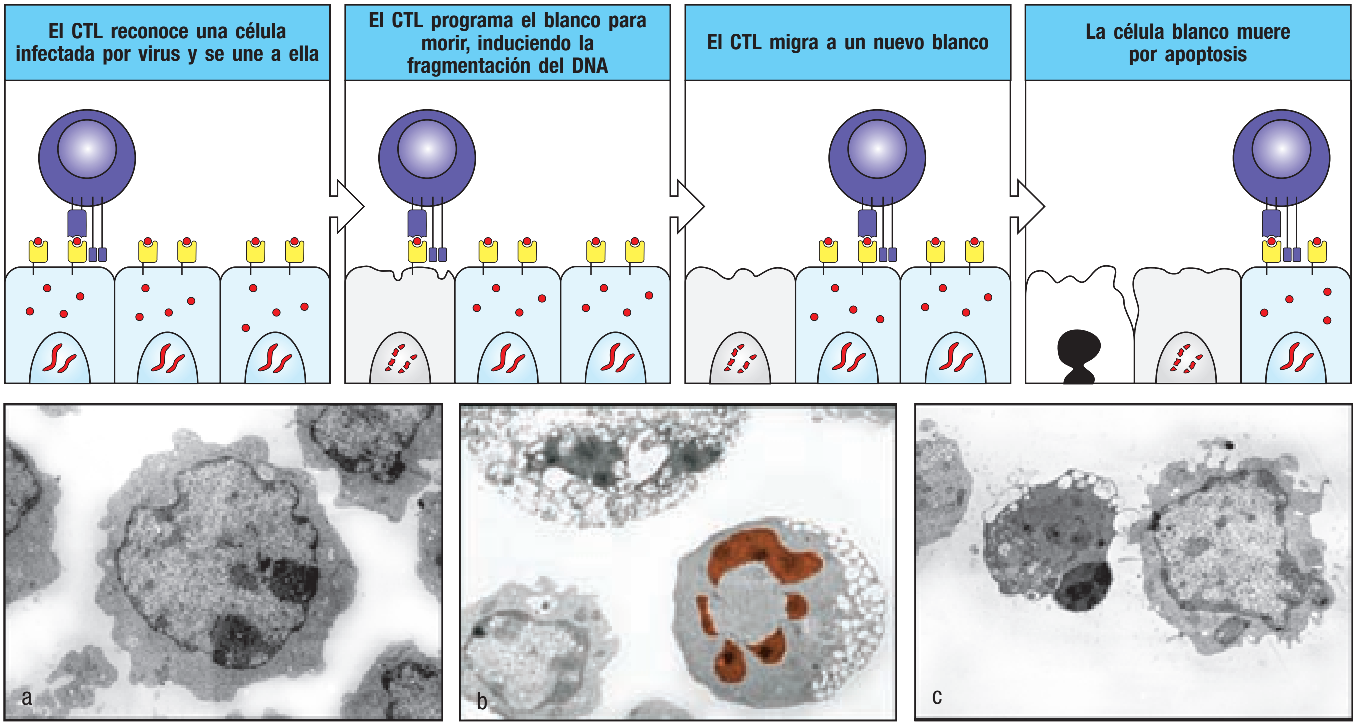

El CTL reconoce una célula infectada por virus y se une a ella
El CTL programa el blanco para morir, induciendo la fragmentación del DNA
El CTL migra a un nuevo blanco
La célula blanco muere por apoptosis
a
b
c

Fig. 8-36. Las células T CD8 citotóxicas pueden inducir apoptosis de las células blanco. El reconocimiento específico de complejos péptido:MHC en una célula blanco (paneles superiores) por un célula T CD8 citotóxica (CTL) causa la muerte de la célula blanco por apoptosis. Las células T citotóxicas pueden recircular para destruir múltiples blancos. Cada suceso de destrucción requiere la misma serie de pasos, incluidas la unión del receptor y la liberación dirigida de proteínas citotóxicas almacenadas en gránulos. El proceso de apoptosis se muestra en las micrografías (paneles inferiores), donde el panel **a** muestra una célula sana con núcleo normal. En una fase temprana de la apoptosis (panel **b**) la cromatina se condensa (rojo) y, aunque la célula libera vesículas con membrana, la integridad de la membrana celular se retiene, a diferencia de lo que ocurre en la célula necrótica de la parte superior del mismo campo. En fases tardías de la apoptosis (panel **c**) el núcleo celular (célula intermedia) está muy condensado, no son visibles las mitocondrias, y la célula ha perdido gran parte de su citoplasma y su membrana por el desprendimiento de vesículas. Micrografías (×3 500) cortesía de R. Windsor y E. Hirst.

bios observados en la apoptosis son formación de vesículas nucleares, alteración de la morfología celular, y finalmente fragmentación del DNA. Entonces la célula se destruye a sí misma desde dentro, encogiéndose al desprender vesículas rodeadas por membrana, y degradándose hasta que queda poco de ella. Una característica de la apoptosis es la fragmentación del DNA nuclear en fragmentos de 200 pares de bases por la activación de nucleasas que lo rompen entre nucleosomas. Como se describió en el capítulo 5, la autofagia es el proceso de degradar proteínas y organelos senescentes o anormales. En la muerte celular programada autofágica, grandes vacuolas degradan organelos celulares antes de la condensación y destrucción del núcleo características de la apoptosis.

Las células T citotóxicas destruyen su blanco induciéndolo a experimentar apoptosis (fig. 8-36). Cuando se mezclan células T citotóxicas con células blanco y se ponen en contacto rápidamente por centrifugación, pueden inducir la muerte de células blanco específicas de antígeno en 5 min, si bien es posible que la muerte tarde horas en hacerse del todo evidente. La rapidez de esta respuesta refleja la liberación de moléculas efectoras preformadas, que activa una vía apoptósica en la célula blanco.

En un mecanismo de inducción de apoptosis que no depende de gránulos citotóxicos participan miembros de la familia TNF, en particular Fas y ligando de Fas. En cambio con lo que ocurre en la destrucción de células hísticas infectadas, este mecanismo se utiliza principalmente para regular cantidades de linfocitos. Los linfocitos activados expresan Fas y ligando de Fas, y por tanto las células T citotóxicas activadas pueden destruir otros linfocitos a través de la activación de caspasas, lo que induce la apoptosis en el linfocito blanco. Las interacciones Fas-ligando de Fas son importantes para terminar la proliferación linfocítica luego de que se ha eliminado el patógeno que inicia una respuesta inmunitaria. Se ha demostrado que además de las células T citotóxicas, los T_H1 y algunos T_H2 son capaces de destruir células por esta vía. La importancia de Fas para mantener la homeostasis de los linfocitos puede verse en los efectos de mutaciones en los genes que codifican Fas y ligando de Fas. Ratones y seres humanos con una forma mutante de Fas desarrollan una enfermedad linfoproliferativa vinculada con autoinmunidad grave, que se describe con mayor detalle en la sección 14-19. Una mutación en el gen que codifica ligando de Fas en otra cepa murina crea un fenotipo casi idéntico. Estos fenotipos mutantes representan los ejemplos mejor caracterizados de autoinmunidad generalizada causada por defectos en un solo gen.

Además de destruir la célula hospedadora, el mecanismo apoptósico también puede actuar en forma directa en patógenos citosólicos. Por ejemplo, las nucleasas que se activan en la apoptosis para destruir DNA celular también pueden degradar DNA vírico. Esto impide el ensamblaje de viriones y por tanto la liberación de virus infecciosos, que de otra manera podrían infectar células cercanas. Otras enzimas activadas en el transcurso de la apoptosis pueden destruir patógenos citosólicos no víricos. Por tanto, la apoptosis es preferible a la necrosis como medio de destruir células infectadas; de las células que mueren por necrosis se liberan patógenos intactos que pueden seguir infectando células sanas o parasitar los macrófagos que los ingieren.

Proteína en gránulos de células T citotóxicas	Acciones en las células blanco
Perforina	Ayuda a depositar el contenido de los gránulos en el citoplasma de la célula blanco
Granzimas	Serinproteasas, que activan la apoptosis una vez que se encuentran en el citoplasma de la célula blanco
Granulisina	Tiene efectos antimicrobianos y puede inducir la apoptosis

Fig. 8-37. Proteínas efectoras citotóxicas liberadas por células T citotóxicas.

8-28 Las proteínas efectoras citotóxicas que desencadenan la apoptosis están contenidas en los gránulos de las células T CD8 citotóxicas

El principal mecanismo de acción de las células T citotóxicas es la liberación dependiente de calcio de **gránulos citotóxicos** especializados durante el reconocimiento de antígeno en la superficie de una célula blanco. Los gránulos citotóxicos son lisosomas modificados que contienen cuando menos tres clases distintas de proteínas efectoras citotóxicas que se expresan de manera específica en células T citotóxicas (fig. 8-37). Tales proteínas se almacenan en los gránulos citotóxicos en forma activa, pero las condiciones en el interior de los gránulos impiden que intervengan antes de su liberación. Una de estas proteínas citotóxicas, la **perforina**, actúa en la liberación del contenido de los gránulos citotóxicos en las membranas celulares blanco. La importancia de la perforina en la citotoxicidad está bien ilustrada en ratones en los que se desactivó el gen para la perforina. Éstos tienen una grave deficiencia de su capacidad de montar una respuesta de células T citotóxicas a muchos virus. Otra clase de proteínas citotóxicas comprende una familia de serinproteasas, llamadas **granzimas**, de las cuales existen cinco en el ser humano y 10 en el ratón. La tercera proteína citotóxica, la **granulisina**, que se expresa en el ser humano pero no en ratones, tiene actividad antimicrobiana y en altas concentraciones también es capaz de inducir la apoptosis de células blanco. En las células citotóxicas CD8 efectoras en tejido infectado pueden observarse gránulos que almacenan perforina, granzimas y granulisina.

Para una destrucción celular eficaz son necesarias perforina y granzimas. Sus funciones se han investigado por separado en experimentos basados en semejanzas entre los gránulos citotóxicos de células T CD8 y los gránulos de células cebadas (mastocitos), más fáciles de estudiar. La liberación de los gránulos de los mastocitos ocurre cuando se forman enlaces cruzados con un receptor de superficie celular para IgE, del mismo modo en que la liberación de gránulos citotóxicos de las células T ocurre después de la agregación de receptores de las células T en la sinapsis inmunitaria. Se piensa que el mecanismo de señalización para la liberación de los gránulos es el mismo o uno similar en ambos casos, porque tanto el receptor de IgE como el de las células T tienen motivos ITAM en sus dominios citoplásmicos, y en ambos casos la formación de enlaces cruzados induce la fosforilación de tirosina de los ITAM (cap. 6). Cuando una línea celular de mastocitos se transfecta con los genes para perforina o una granzima, los productos génicos se almacenan en los gránulos de los mastocitos, y cuando la célula se activa estos gránulos se liberan. Cuando sólo se transfectan con el gen que codifica perforina, los mastocitos pueden destruir otras células, pero se requieren grandes cantidades de células transfectadas porque la destrucción es muy ineficiente. En cambio, los mastocitos transfectados sólo con el gen que codifica granzima B son incapaces de destruir otras células. Sin embargo, cuando los mastocitos transfectados con el gen que codifica perforina tanbien se transfectan con el gen para granzima B, las células o sus gránulos purificados son tan eficaces para destruir blancos como los gránulos de células citotóxicas. Se ha sugerido que la perforina actúa causando la formación de un poro en la membrana de la célula plasmática blanco, por el cual pueden ingresar las granzimas. Sin embargo, parece ser que perforina y granzimas forman complejos multiméricos con el proteoglucano **serglicina**, que es el principal proteoglucano de los gránulos citotóxicos y actúa como un andamio (fig. 8-38). La granzima B no se difunde simplemente del espacio extracelular a través de un poro de perforina como alguna vez se pensó; más bien, se suministra en la forma de complejos multiméricos al citosol sin la formación evidente de un poro en la membrana plasmática, un mecanismo más parecido al del ingreso de un virus. Si bien aún no se define el mecanismo exacto, al parecer la perforina actúa como un transponedor de estos complejos y media la liberación en el citosol de la granzima unida.

Las granzimas inducen la apoptosis en la célula blanco activando caspasas. La granzima B escinde y activa caspasa-3, una cisteinproteasa que rompe (desdobla) proteínas después de que encuentra residuos de ácido aspártico (de aquí el

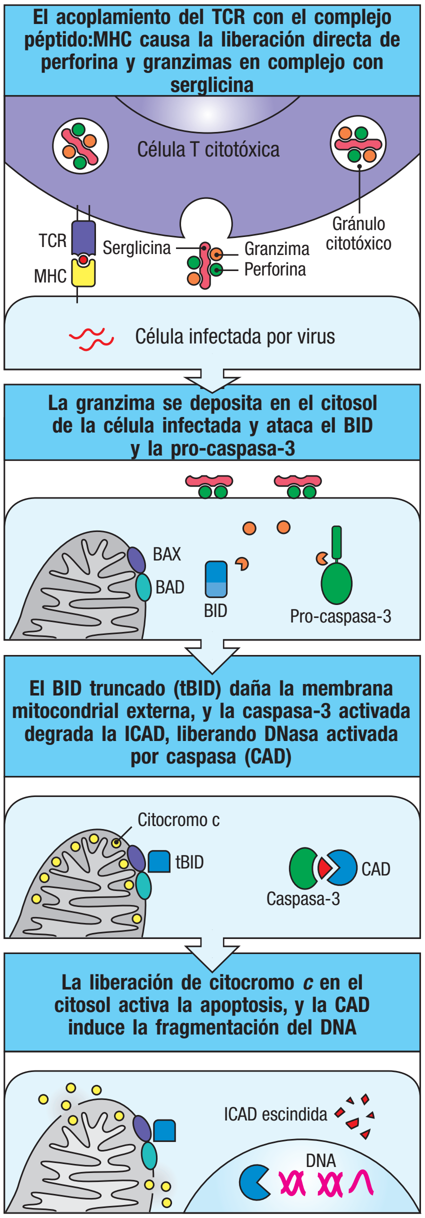

El acoplamiento del TCR con el complejo péptido:MHC causa la liberación directa de perforina y granzimas en complejo con serglicina
Célula T citotóxica
Gránulo citotóxico
TCR
MHC
Serglicina
Granzima
Perforina
Célula infectada por virus
La granzima se deposita en el citosol de la célula infectada y ataca el BID y la pro-caspasa-3
BAX
BAD
BID
Pro-caspasa-3
El BID truncado (tBID) daña la membrana mitocondrial externa, y la caspasa-3 activada degrada la ICAD, liberando DNasa activada por caspasa (CAD)
Citocromo c
tBID
CAD
Caspasa-3
La liberación de citocromo *c* en el citosol activa la apoptosis, y la CAD induce la fragmentación del DNA
ICAD escindida
DNA

Fig. 8-38. Perforina, granzimas y serglicina se liberan de gránulos citotóxicos; las granzimas atacan el citosol de las células blanco para inducir la apoptosis. El reconocimiento que hace de su antígeno una célula T CD8 citotóxica en una célula infectada por virus induce la liberación del contenido de sus gránulos citotóxicos de manera dirigida. Perforina y granzimas, en complejo con el proteoglucano serglicina, son enviados como un complejo a la membrana de la célula blanco (panel superior). Por un mecanismo desconocido, la perforina dirige la entrada del contenido del gránulo en el citosol de la célula blanco sin la formación evidente de un poro, y las granzimas introducidas actúan entonces en blancos intracelulares específicos como las proteínas BID y pro-caspasa-3. Ya sea de manera directa o indirecta, las granzimas causan el desdoblamiento de BID en BID truncado (tBID) y la rotura de la pro-caspasa-3 en una caspasa activa (segundo panel). El tBID actúa en las mitocondrias para liberar citocromo *c* en el citosol, y la caspasa-3 activada induce a la ICAD a liberar DNasa activada por caspasa (CAD) (tercer panel). En el citosol, el citocromo *c* promueve la apoptosis, y la CAD fragmenta el DNA (panel inferior).

nombre caspasa). La caspasa-3 activa una cascada proteolítica de caspasa, que a su vez activa la desoxirribonucleasa activada por caspasa (CAD) al escindir una proteína inhibidora (ICAD) que se une a CAD y la desactiva. Se piensa que esta nucleasa es la enzima que degrada el DNA (figura 8-38). La granzima B también activa otras vías de muerte celular. Un blanco importante es la proteína BID (BH3 proteína agonista del dominio de muerte que interactúa con BH3). Cuando se divide BID, ya sea en forma directa por acción de la granzima B o de manera indirecta por acción de caspasa-3 activada, la membrana mitocondrial externa se altera, lo cual hace que del espacio intermembrana mitocondrial se liberen moléculas proapoptósicas como citocromo *c*. Se piensa que otras granzimas promueven la apoptosis al actuar en forma específica en diferentes componentes celulares.

Las células que experimentan la muerte celular programada son ingeridas rápidamente por fagocitos, los cuales reconocen un cambio en la membrana celular: la fosfatidilserina, que en condiciones normales sólo se encuentra en la hoja interna de la membrana, sustituye a la fosfatidilcolina como el fosfolípido predominante en la hoja externa. La célula ingerida es desensamblada y digerida del todo por el fagocito sin la inducción de proteínas coestimuladoras. Así, la apoptosis es un proceso "silencioso" desde el punto de vista inmunitario; es decir, las células apoptósicas no suelen contribuir a las inmunorreacciones o estimularlas.

8-29 Las células T citotóxicas destruyen en forma selectiva blancos que expresan un antígeno específico

Cuando las células T citotóxicas se encuentran con cantidades iguales de dos células blanco, una de las cuales porta un antígeno específico pero no así la otra, los linfocitos destruyen sólo aquéllas que lo portan. Las células "testigo inocentes" y las células T mismas no son destruidas. Es probable que las células T citotóxicas no resulten destruidas porque la liberación de moléculas efectoras citotóxicas es altamente polarizada. Como se muestra en la figura 8-32, las células T citotóxicas orientan su aparato de Golgi y su centro organizador de microtúbulos para concentrar la secreción en el punto de contacto con la célula blanco. En la figura 8-39 se muestra el movimiento de gránulos hacia el punto de contacto. Las células T citotóxicas unidas a varias células blanco distintas reorientan su aparato secretor hacia cada célula por turno y las destruyen una a una, lo cual sugiere fuertemente que el mecanismo por el que se liberan mediadores citotóxicos sólo permite el ataque en un punto de contacto en cualquier momento dado. La acción estrechamente concentrada de las células T CD8 citotóxicas les permite destruir células infectadas individuales en un tejido sin causar un daño hístico generalizado (fig. 8-40) y es de importancia crucial en tejidos en que no ocurre regeneración celular, como en el caso de las neuronas del sistema nervioso central, o en que la regeneración es muy limitada, como en los islotes pancreáticos.

Las células T citotóxicas pueden destruir sus blancos con rapidez porque almacenan proteínas citotóxicas preformadas en formas que son inactivas en el ambien-

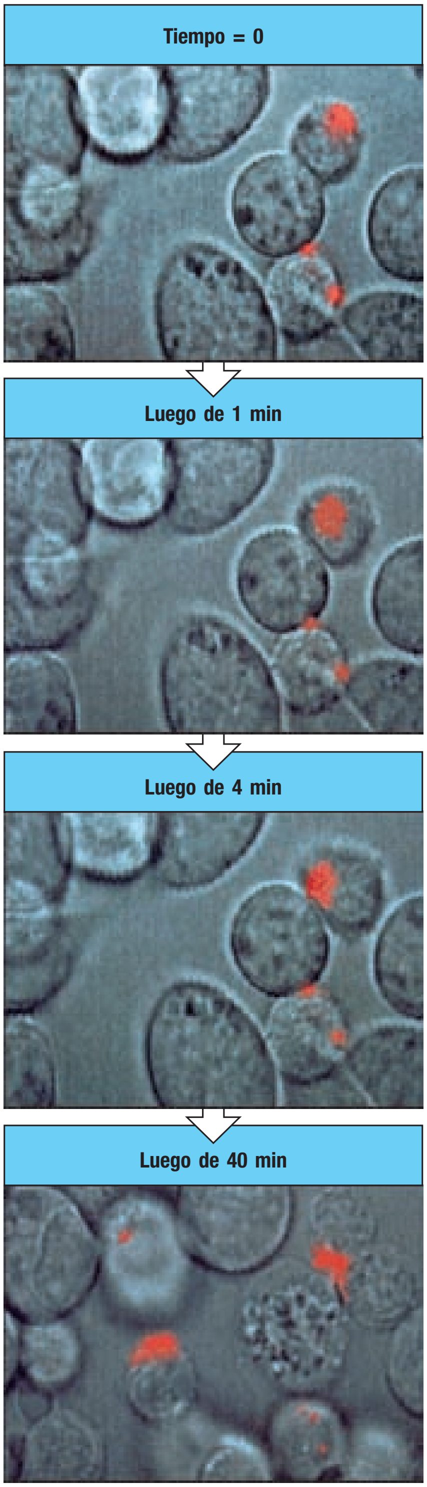


Fig. 8-39. Las moléculas efectoras se liberan de los gránulos del linfocito T de una manera altamente polar. Los gránulos de las células T citotóxicas pueden marcarse con pigmentos fluorescentes para poder verlos al microscopio y seguir sus movimientos por medio de secuencias micrográficas. Aquí se muestra una serie de micrografías tomadas durante la interacción de una célula T citotóxica con una célula blanco, la cual es destruida finalmente. En el panel superior, en el tiempo 0, la célula T (derecha arriba) acaba de hacer contacto con una célula blanco (abajo diagonalmente). En este instante, los gránulos de la célula T, marcados con un pigmento fluorescente rojo, están lejos del punto de contacto. En el segundo panel, luego de 1 min, los gránulos han comenzado a moverse hacia la célula blanco, y en esencia ese movimiento se ha completado en el tercer panel, luego de 4 min. Tras 40 min, en el último panel, el contenido de los gránulos se ha liberado en el espacio entre la célula T y la célula blanco, que ha comenzado a sufrir apoptosis (nótese el núcleo fragmentado). Entonces el linfocito T se separa de la célula blanco y puede reconocer y destruir otros blancos. Micrografías cortesía de G. Griffiths.

te de los gránulos citotóxicos. Las proteínas citotóxicas se sintetizan y se cargan en los gránulos durante el primer encuentro de una célula T precursora citotóxica indiferenciada con su antígeno específico. De modo similar, la unión del receptor de la célula T induce la síntesis *de novo* de perforina y granzimas en linfocitos T CD8 efectores, de manera que se repone el suministro de gránulos citotóxicos. Esto hace posible que una sola célula T CD8 destruya una serie de blancos en sucesión.

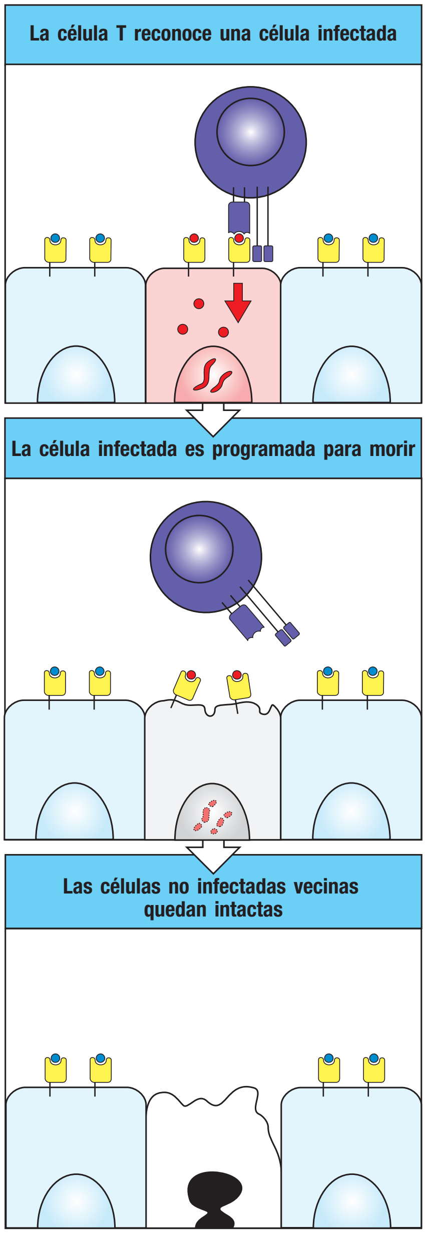

La célula T reconoce una célula infectada
La célula infectada es programada para morir
Las células no infectadas vecinas quedan intactas

Fig. 8-40. Las células T citotóxicas destruyen células blanco que portan antígeno específico, y dejan indemnes células no infectadas vecinas. Todas las células de un tejido son susceptibles a la destrucción causada por las proteínas citotóxicas de células T CD8 efectoras armadas, pero sólo las células infectadas son destruidas. El reconocimiento específico por el receptor de la célula T identifica a la célula blanco a destruir, y la liberación polarizada de los gránulos citotóxicos (no mostrados) asegura que no se dañe a las células cercanas.

8-30 Las células T citotóxicas también actúan liberando citocinas

Inducir la apoptosis de células blanco es el principal modo en que las células T CD8 citotóxicas eliminan la infección. Sin embargo, la mayor parte de dichas células T también liberan citocinas IFN-γ, TNF-α y LT-α, que contribuyen a la defensa del hospedador de varias maneras. El IFN-γ inhibe en forma directa la multiplicación vírica, e induce una mayor expresión de moléculas del MHC de clase I y de otras proteínas que intervienen cargando péptidos de estas moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas en las células infectadas. Ello incrementa las probabilidades de que éstas sean reconocidas como células blanco para el ataque citotóxico. El IFN-γ también activa macrófagos, reclutándolos en sitios de infección como células efectoras y como células presentadoras de antígeno. TNF-α y LT-α pueden actuar de manera sinérgica con IFN-γ en la activación de macrófagos y en la destrucción de algunas células blanco a través de su interacción con TNFR-I, lo que induce la apoptosis (sección 8-26). Así, las células T CD8 efectoras actúan de diversas maneras para limitar la propagación de patógenos citosólicos. La importancia relativa de cada uno de estos mecanismos está determinándose con rapidez mediante desactivaciones génicas en ratones.

Resumen

Las células T CD8 citotóxicas efectoras son esenciales en la defensa del hospedador contra patógenos que viven en el citosol; más a menudo éstos son virus. Dichos linfocitos pueden destruir cualquier célula que porte tales patógenos al reconocer péptidos ajenos que se transportan a la superficie celular unidos a moléculas del MHC de clase I. Las células T CD8 citotóxicas realizan su función destructiva liberando tres tipos de proteínas citotóxicas preformadas: granzimas, que al parecer son capaces de inducir la apoptosis en cualquier tipo de célula blanco; perforina, que participa en el envío de granzimas a la célula blanco, y granulisina. Tales propiedades permiten a la célula T citotóxica atacar y destruir virtualmente cualquier célula infectada por un patógeno citosólico. El ligando de Fas unido a membrana, expresado por células T CD8 y algunos CD4, también puede inducir la apoptosis al unirse a Fas en algunas células blanco, pero probablemente esta vía reviste mayor importancia en la destrucción de linfocitos activados portadores de Fas luego de que se eliminó una infección y en el mantenimiento de la homeostasis linfocítica. Las células T citotóxicas CD8 también producen IFN-γ, que inhibe la multiplicación vírica y es un importante inductor de la expresión de moléculas del MHC de clase I y de la activación de macrófagos. Las células T citotóxicas destruyen blancos infectados de manera muy precisa, sin dañar células normales adyacentes. Tal precisión es crucial para disminuir el daño hístico al tiempo que permite erradicar células infectadas.

Activación de macrófagos por células T_H1

Algunos microorganismos, como las micobacterias, son patógenos intracelulares que proliferan principalmente en los fagosomas de los macrófagos, blindados contra los efectos de anticuerpos y células T citotóxicas. Estos microorganismos prosperan en el ambiente habitualmente hostil del fagocito inhibiendo la fusión de los lisosomas con los fagosomas en que proliferan, o impidiendo la acidificación de esas vesículas la cual es necesaria para activar las proteasas lisosómicas. Tales microorganismos pueden ser destruidos cuando el macrófago es activado por una célula T_H1. Dichos linfocitos actúan sintetizando proteínas de membrana y una gama de citocinas solubles cuyas acciones locales y a distancia coordinan la respuesta inmunitaria a estos patógenos intracelulares. Las células T_H1 efectoras también activan macrófagos para destruir patógenos recién ingeridos y pueden activar células B para que secreten un conjunto reducido pero muy eficaz de isotipos de inmunoglobulina, como se describe en el capítulo 9.

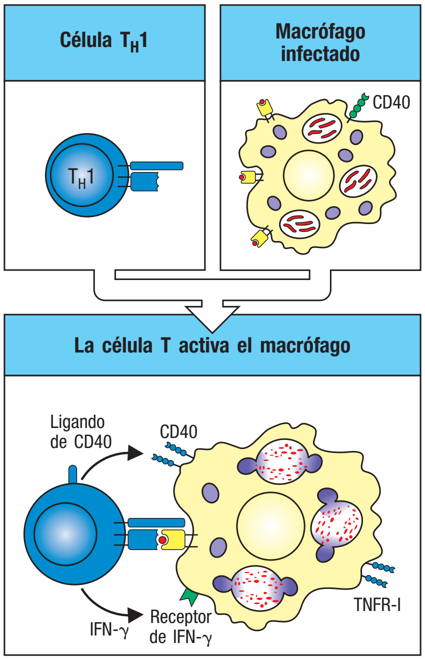


Fig. 8-41. Las células T_H1 activan macrófagos y los hacen altamente microbicidas. Cuando una célula T_H1 efectora específica para un péptido bacteriano hace contacto con un macrófago infectado, la célula T es inducida a secretar el factor activador de macrófagos IFN-γ y a expresar ligando de CD40. Juntas, estas proteínas de la célula T_H1 recién sintetizadas activan el macrófago.

8-31 Las células T_H1 tienen una función central en la activación de los macrófagos

Varios patógenos importantes sobreviven dentro de los macrófagos, mientras que muchos otros son ingeridos por ellos en el líquido extracelular. En muchos casos el macrófago es capaz de destruir tales patógenos sin necesidad de activación por células T, como se vio en el capítulo 2. Sin embargo, en varias infecciones de importancia clínica los patógenos infectan el macrófago de manera crónica y lo incapacitan, de modo que se requiere que células T CD4 aporten señales activadoras adicionales a fin de que el macrófago sea capaz de destruir su carga de patógenos. El refuerzo de los mecanismos antimicrobianos en los macrófagos se conoce como **activación de macrófagos** y es la principal acción efectora de las células T_H1. Entre los patógenos extracelulares que son destruidos cuando los macrófagos se activan está *Pneumocystis carinii*; este hongo oportunista es una causa común de muerte en personas con sida debido a su deficiencia de células T CD4. La activación de macrófagos puede medirse con base en su capacidad de dañar una amplia gama de microorganismos y determinadas células tumorales. Los efectos de los macrófagos en blancos extracelulares se extienden a células hísticas sanas, lo cual significa que en condiciones normales los macrófagos deben mantenerse en un estado no activado.

Los macrófagos requieren dos señales para su activación. Una de ellas es aportada por el IFN-γ; la otra puede provenir de diversas fuentes y sensibiliza al macrófago para que reaccione al IFN-γ. Las células T_H1 efectoras pueden proporcionar ambas señales. El IFN-γ es la citocina más característica producida por células T_H1 durante su interacción con células blanco específicas, y el ligando de CD40 expresado por la célula T_H1 emite la señal sensibilizadora al hacer contacto con CD40 en la superficie del macrófago (fig. 8-41). Las células T CD8 también son una fuente importante de IFN-γ y pueden activar macrófagos al presentar antígenos provenientes de proteínas citosólicas; los ratones que carecen de moléculas del MHC de clase I, y que por tanto carecen de células T CD8, presentan mayor susceptibilidad a algunas infestaciones parasitarias. Los macrófagos también pueden hacerse más sensibles al IFN-γ por medio de cantidades muy pequeñas de LPS bacteriano, y esta última vía puede ser de especial importancia cuando las células T CD8 son la fuente principal del IFN-γ. También es posible que el ligando de CD40 sustituya al TNF-α de membrana o la LT-α en la activación de macrófagos. Estas moléculas celulares al parecer estimulan al macrófago para que secrete TNF-α, y el anticuerpo contra TNF-α puede inhibir la activación de macrófagos. Las células T_H2 son ineficientes como activadores de macrófagos porque producen IL-10, una citocina capaz de desactivar macrófagos, y no producen IFN-γ. Sin embargo, expresan ligando de CD40, y pueden enviar la señal dependiente de contacto necesaria para activar macrófagos a fin de que reaccionen al IFN-γ.

Deficiencia del receptor de interferón-γ

En los minutos que siguen al reconocimiento de antígeno específico por células T CD8 citotóxicas, la exocitosis dirigida de perforinas y granzimas preformadas induce la muerte de células blanco por apoptosis. En cambio, cuando las células T_H1 encuentran antígeno específico, deben inducir la transcripción *de novo* de las citocinas efectoras y moléculas de superficie a través de las cuales actúan. Esta inducción comienza en el transcurso de la hora que sigue al contacto y requiere de horas para completarse, en vez de minutos, de modo que las células T_H1 deben adherirse a sus células blanco más tiempo que las células T citotóxicas. Las citocinas recién sintetizadas son enviadas entonces directamente a través de microvesículas de la vía secretoria constitutiva al sitio de contacto entre la membrana de la célula T y el macrófago. Se piensa que el ligando de CD40 de superficie recién sintetizado también se expresa de este modo polarizado. Ello significa que, si bien todos los macrófagos tienen receptores para IFN-γ, es mucho más probable que el macrófago que realmente exhibe antígeno a la célula T_H1 sea activado por éste que macrófagos no infectados circundantes.

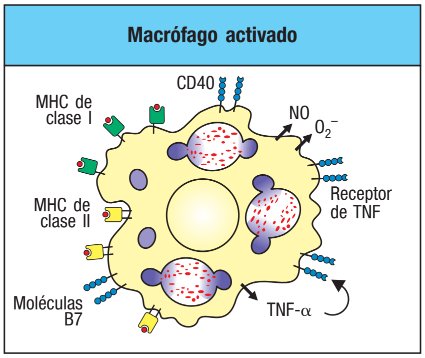


Fig. 8-42. Los macrófagos activados experimentan cambios que incrementan en gran medida su eficacia antimicrobiana y amplifican la respuesta inmunitaria. Tales macrófagos incrementan su expresión de receptores de CD40 y de TNF, y son estimulados a secretar TNF-α. Este estímulo autocrino actúa de manera sinérgica con el INF-γ secretado por las células T_H1 para incrementar la acción antimicrobiana del macrófago, en particular al inducir la producción de óxido nítrico (NO) y superóxido (O_2^-). El macrófago también regula a la alza sus moléculas B7 en respuesta a la unión con ligando de CD40 en la superficie de la célula T, e incrementa su expresión de moléculas del MHC de clase II, con lo que permite una mayor activación de células T CD4 en reposo.

8-32 La activación de macrófagos por células T_H1 promueve la destrucción microbiana y debe ser regulada estrechamente para evitar lesiones hísticas

Las células T_H1 activan macrófagos infectados mediante contacto celular y la secreción focal de IFN-γ. Esto genera una serie de respuestas bioquímicas que convierten el macrófago en una potente célula efectora antimicrobiana (fig. 8-42). Los macrófagos activados fusionan sus lisosomas de manera más eficiente con los fagosomas, lo cual expone microorganismos intracelulares o recién ingeridos a una variedad de enzimas lisosómicas microbicidas. Los macrófagos activados también producen radicales de oxígeno y óxido nítrico (NO), ambos con potente actividad antimicrobiana, además de que sintetizan péptidos y proteasas antimicrobianos que pueden liberar para el ataque contra parásitos extracelulares.

Cambios adicionales en el macrófago activado ayudan a amplificar la inmunoreacción. Aumenta el número de moléculas B7, CD40, MHC de clase II y receptores de TNF en la superficie del macrófago, lo cual hace a la célula más eficiente para presentar antígeno a nuevos células T, y más reactiva a ligando de CD40 y a TNF-α. El TNF-α producido por el macrófago activado puede actuar de manera sinérgica con el IFN-γ producido por las células T_H1 en la activación de los macrófagos, en particular en la inducción del metabolito reactivo de nitrógeno NO, que tiene amplia actividad antmicrobiana. El NO es producido por la enzima inducible sintasa de NO (iNOS), y los ratones en que se ha desactivado el gen para iNOS son muy susceptibles a la infección por varios patógenos intracelulares. Los macrófagos activados también secretan IL-12, que dirige la diferenciación de células T CD4 indiferenciadas activadas en células T_H1 efectoras (sección 8-19). Éstas y muchas otras moléculas de superficie y secretadas de los macrófagos activados son decisivas para las acciones efectoras de éstos en las respuestas inmunitarias celulares; las citocinas secretadas por macrófagos son también importantes en las inmunorreacciones humorales y en el reclutamiento de otras células inmunitarias en sitios de infección.

Dado que los macrófagos activados son en extremo eficaces para destruir patógenos, se podría preguntar por qué no simplemente se mantiene a los macrófagos en un estado de activación constante. Aparte del hecho de que tales células consumen enormes cantidades de energía para mantener su estado activado, su activación *in vivo* suele llevar destrucción hística localizada que al parecer resulta de la liberación de radicales de oxígeno, NO y proteasas, que son tóxicos para las células del hospedador igual que para los patógenos. La liberación de mediadores tóxicos por macrófagos activados es importante en la defensa del hospedador porque les permite atacar patógenos extracelulares grandes a los que no pueden ingerir, como gusanos parásitos. Sin embargo, esto se logra sólo a costa de daño hístico. De este modo, la regulación estrecha de la actividad de los macrófagos a cargo de células T_H1 permite el despliegue específico y eficaz de este potente medio de defensa del hospedador al tiempo que disminuye el daño hístico local y el consumo de energía.

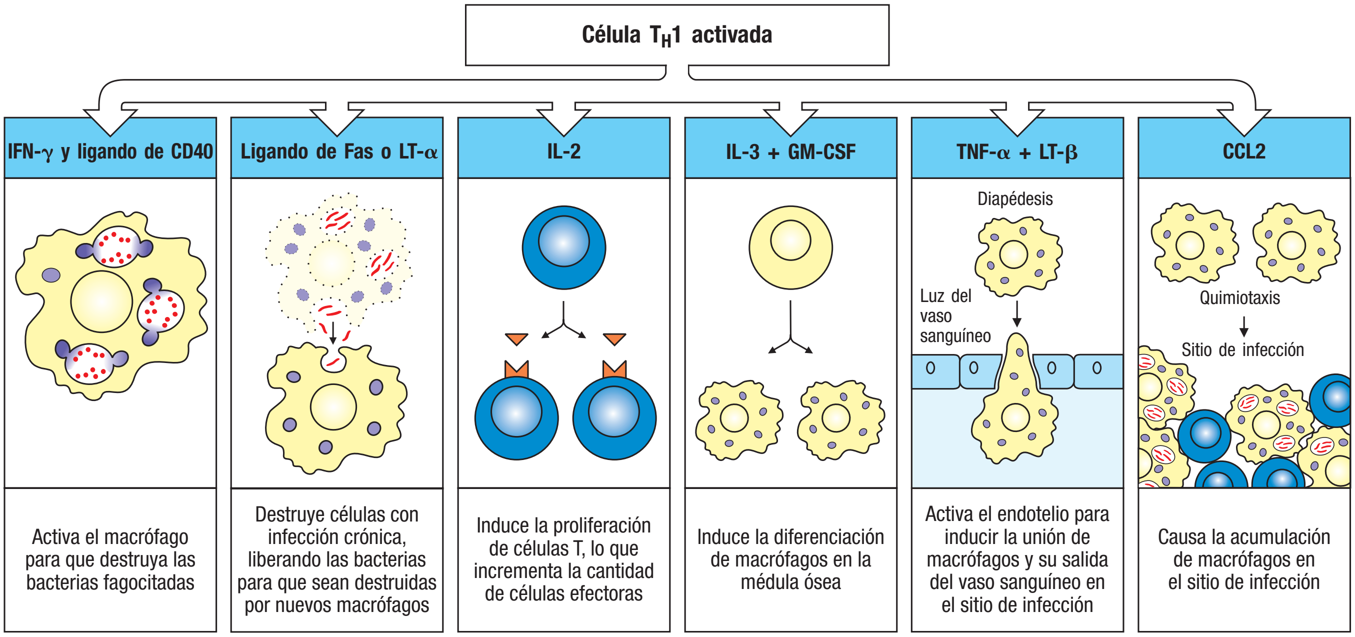
Las células T efectoras activadas son la principal fuente del IFN-γ que activa macrófagos, y por tanto el control de la activación de éstos está muy relacionada con el control de la síntesis de IFN-γ en la célula T. Al parecer esto se logra regulando la vida media del mRNA que codifica IFN-γ. El mRNA para IFN-γ, como el que codifica algunas otras citocinas, como IL-2, contiene una secuencia de inestabilidad $(AUUUA)_n$ en su región no traducida 3′ la cual reduce en gran medida su vida media y limita el periodo de producción de citocinas. Al parecer la activación de las células T induce la síntesis de una nueva proteína que promueve la degradación del mRNA para citocina; el tratamiento de células T efectoras activadas con el inhibidor de la síntesis proteínica cicloheximida incrementa en gran medida la concentración de mRNA para citocinas. La destrucción del mRNA rápida para citocina, junto con el suministro focal de IFN-γ en el punto de contacto entre la célula T_H1 activada y el macrófago que es su blanco, limita en consecuencia la acción de las células T efectoras al macrófago infectado. Además, la activación de macrófagos es notablemente inhibida por citocinas como TGF-β e IL-10. Varias de estas citocinas inhibidoras son producidas por células T_H2 CD4, de modo que la inducción de células T_H2 es importante para limitar la activación de macrófagos.

8-33 Las células T_H1 coordinan la respuesta del hospedador a patógenos intracelulares

La activación de macrófagos por células T_H1 que expresan ligando de CD40 y secretan IFN-γ es fundamental para la respuesta del hospedador a patógenos que proliferan en vesículas del macrófago. En ratones en que el gen para IFN-γ o el gen para ligando de CD40 se destruye por desactivación génica dirigida, la producción de agentes antimicrobianos por macrófagos es nula, y los animales sucumben a dosis subletales de *Mycobacterium* y *Leishmania*. La activación de macrófagos también es crucial para controlar el virus de la viruela bovina. Los ratones que carecen de receptores para TNF son más susceptibles a esos patógenos. Sin embargo, aunque IFN-γ y ligando de CD40 son probablemente las moléculas efectoras más importantes sintetizadas por células T_H1, la respuesta inmunitaria a patógenos que proliferan en vesículas de macrófagos es compleja, y otras citocinas secretadas por células T_H1 también podrían ser cruciales para coordinar dichas respuestas (fig. 8-43). Por ejemplo, los macrófagos con infección crónica por bacterias intracelulares pueden perder la capacidad de ser activados, y podrían constituir un reservorio de infección protegido contra el ataque inmunitario. Las células T_H1 activadas pueden expresar también ligando de Fas y de este modo destruir una gama limitada de células blanco que expresan Fas, incluidos macrófagos, con lo que eliminarían estas células infectadas.

Algunas bacterias intravesiculares, como algunas micobacterias y *Listeria monocytogenes*, pueden escapar de las vesículas y pasar al citoplasma, donde no son susceptibles a la activación del macrófago. Sin embargo, es posible que las células T CD8 citotóxicas detecten su presencia, lo cual haría que liberaran el patógeno al destruir el macrófago. Los microorganismos liberados cuando los macrófagos son destruidos por células T_H1 o por células T CD8 citotóxicas pue-

Fig. 8-43. La respuesta inmunitaria a bacterias intracelulares es coordinada por células T_H1 activadas. La activación de éstas por macrófagos infectados provoca la síntesis de citocinas que activan el macrófago y coordinan la respuesta inmunitaria a patógenos intracelulares. IFN-γ y el ligando de CD40 actúan sinérgicamente para activar el macrófago, lo cual le permite destruir patógenos fagocitados. Los macrófagos con infección crónica pierden su capacidad de destruir bacterias intracelulares, y el ligando de Fas o la LT-α producidos por la célula T_H1 pueden destruir esos macrófagos y liberar las bacterias fagocitadas, que son captadas y destruidas por nuevos macrófagos. De este modo, IFN-γ y LT-β actúan de manera sinérgica en la eliminación de bacterias intracelulares. La IL-2 producida por células T_H1 induce la proliferación de células T y potencia la liberación de otras citocinas. IL-3 y GM-CSF estimulan la producción de nuevos macrófagos al actuar en células primordiales hematopoyéticas de la médula ósea. Se reclutan nuevos macrófagos en el sitio de infección por las acciones de TNF-α, LT-β y otras citocinas del endotelio vascular, lo que señaliza a los macrófagos para que abandonen el torrente sanguíneo e ingresen en los tejidos. Una quimiocina con actividad quimiotáctica de macrófagos (CCL2) señaliza a éstos para que migren a sitios de infección y se acumulen ahí. De este modo, la célula T_H1 coordina una respuesta de macrófagos que es altamente eficaz para destruir agentes infecciosos intracelulares.


Célula T_H1 activada
IFN-γ y ligando de CD40
Ligando de Fas o LT-α
IL-2
IL-3 + GM-CSF
TNF-α + LT-β
CCL2
Diapédesis
Luz del vaso sanguíneo
Quimiotaxis
Sitio de infección
Activa el macrófago para que destruya las bacterias fagocitadas
Destruye células con infección crónica, liberando las bacterias para que sean destruidas por nuevos macrófagos
Induce la proliferación de células T, lo que incrementa la cantidad de células efectoras
Induce la diferenciación de macrófagos en la médula ósea
Activa el endotelio para inducir la unión de macrófagos y su salida del vaso sanguíneo en el sitio de infección
Causa la acumulación de macrófagos en el sitio de infección

den ser captados por macrófagos recién reclutados aún capaces de ser activados para su actividad antimicrobiana.

Otra función muy importante de las células T_H1 es el reclutamiento de células fagocíticas en sitios de infección. Esos linfocitos reclutan macrófagos por dos mecanismos. Primero, producen los factores de crecimiento hematopoyéticos IL-3 y GM-CSF, que estimulan la producción de nuevas células fagocíticas en la médula ósea. En segundo lugar, TNF-α y LT-α, que son secretados por células T_H1 en sitios de infección, cambian las propiedades de superficie de las células endoteliales de modo que los fagocitos se adhieran a ellas. Quimiocinas como CCL2, que las células T_H1 producen en la respuesta inflamatoria, dirigen la migración de monocitos a través del endotelio vascular y hacia el tejido infectado (sección 2-24).

Cuando los microorganismos resisten eficazmente los efectos microbicidas de los macrófagos activados, es posible que se produzca infección crónica con inflamación. A menudo esto tiene un patrón característico que consiste en una zona central de macrófagos rodeados por linfocitos activados. Este patrón patológico se denomina granuloma (fig. 8-44). Es posible que en el centro de estos granulomas se formen células gigantes que consisten en macrófagos fusionados. Un granuloma sirve para “rodear” patógenos que se resisten a la destrucción. Al parecer, en los granulomas participan células T_H2 junto con T_H1, quizá para regular su actividad e impedir el daño hístico generalizado. En la tuberculosis, es posible que el centro de los granulomas grandes quede aislado y mueran las células locales, tal vez por una combinación de falta de oxígeno y los efectos citotóxicos de los macrófagos activados. Como el tejido muerto del centro tiene el aspecto de queso, este proceso se denomina necrosis caseosa. Así, la activación de células T_H1 puede tener efectos patológicos considerables. Sin embargo, la ausencia de tal activación tiene una consecuencia más grave, la muerte por infección diseminada, que en la actualidad se observa a menudo en pacientes con sida e infección micobacteriana concomitante.

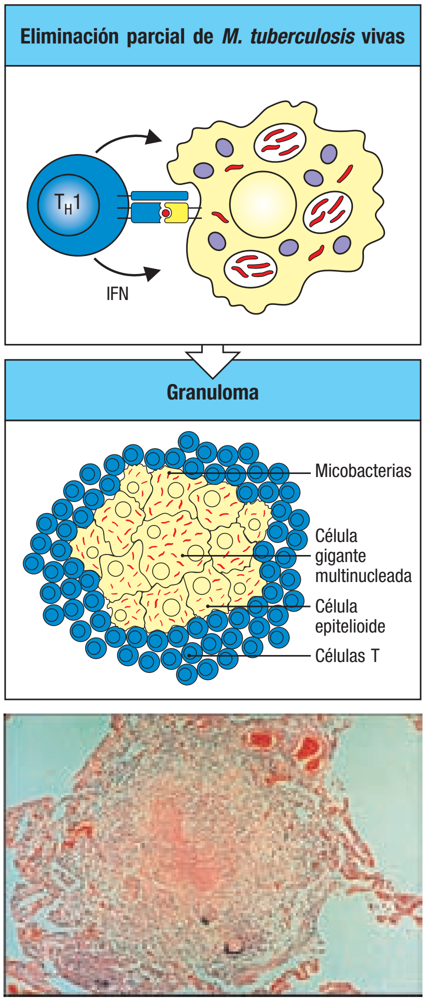

Eliminación parcial de *M. tuberculosis* vivas
T_H1
IFN
Granuloma
Micobacterias
Célula gigante multinucleada
Célula epitelioide
Células T

Fig. 8-44. Los granulomas se forman cuando un patógeno intracelular o sus constituyentes no pueden eliminarse por completo. Cuando las micobacterias (en rojo) resisten los efectos de la activación de macrófagos, se produce una respuesta inflamatoria localizada característica llamada granuloma. Éste consiste en una acumulación central de macrófagos infectados. El centro puede incluir células gigantes multinucleadas, que son macrófagos fusionados, rodeadas por macrófagos grandes (que a menudo se denominan células epitelioides), pero en los granulomas causados por micobacterias el centro suele tornarse necrótico. Las micobacterias pueden persistir en las células del granuloma. El centro está rodeado por células T, muchas de las cuales son CD4$^+$. Se desconocen los mecanismos exactos por los cuales se llega a este equilibrio, y cómo se rompe. Los granulomas, como el que se observa en el panel inferior, también se forman en los pulmones y en otras partes en una enfermedad llamada sarcoidosis, que suele ser causada por infección micobacteriana inadvertida. Micrografía cortesía de J. Orrell.

Resumen

Las células T CD4 que pueden activar macrófagos tienen una función fundamental en la defensa del hospedador contra aquellos patógenos intracelulares y extracelulares que resisten a la destrucción luego de ser fagocitados por macrófagos. Los macrófagos son activados por señales unidas a membrana que las células T_H1 suministran y por la potente citocina activadora de macrófagos IFN-γ, que secretan células T activadas. Una vez activado, el macrófago puede destruir bacterias intracelulares e ingeridas. Los macrófagos activados también pueden causar daño hístico local, y ello explica en que su actividad sea estrictamente regulada por células T específicas de antígeno. Las células T_H1 producen una gama de citocinas, quimiocinas y moléculas de superficie que no sólo activan macrófagos infectados sino que también destruyen macrófagos senescentes con infección crónica, estimulan la producción de nuevos macrófagos en la médula ósea, y reclutan nuevos macrófagos en sitios de infección. Así, las células T_H1 controlan y coordinan la defensa del hospedador contra determinados patógenos intracelulares. Es probable que la ausencia de esta actividad explique la preponderancia de infecciones por patógenos intracelulares en pacientes adultos con sida.

Resumen del capítulo 8

Se inicia una inmunorreacción adaptativa cuando células T indiferenciadas encuentran antígenos específicos en la superficie de una célula presentadora de antígeno que también expresa las moléculas coestimuladoras B7.1 y B7.2. Se piensa que en la mayor parte de los casos, estos primeros encuentros con antígenos ocurren con un subgrupo ordinario (positivo para CD11c) de células dendríticas que se han topado con patógenos en la periferia y se activan por reconocimiento innato, han captado antígeno en un sitio de infección, y han migrado a tejido linfático local. Las células dendríticas pueden madurar para convertirse en potentes activadoras directas de células T indiferenciadas, o transferir antígeno a células dendríticas residentes de los órganos linfáticos periféricos para la presentación cruzada a células T CD8 indiferenciadas. Las células dendríticas plasmocitoides contribuyen a las respuestas rápidas contra virus mediante la producción de interferones tipo I. Una vez activados por el encuentro con una célula dendrítica presentadora de antígeno, las células T producen IL-2, que los impulsa a proliferar y diferenciarse en varios tipos de células T efectoras. Todas las funciones efectoras de células T implican interacciones célula-célula. Cuando células T efectoras reconocen antígenos específicos en células blanco, liberan mediadores que actúan en forma directa en esta última, lo cual modifica su comportamiento. La activación de linfcitos T efectores por complejos péptido:MHC es independiente de la coestimulación, de modo que cualquier célula blanco infectada puede ser activada o destruida por una célula T efectora. Las células T CD8 citotóxicas destruyen células blanco infectadas por patógenos citosólicos, lo cual elimina sitios de multiplicación de éstos. Las células T CD4 pueden convertirse en efectoras especializadas que promueven reacciones inflamatorias (T_H1), humorales o alérgicas (T_H2) o agudas (T_H17) a los patógenos. Las células T_H1 CD4 activan macrófagos para que destruyan parásitos intracelulares. También son esenciales en la activación de células B para que secreten los anticuerpos que median inmunorreacciones humorales dirigidas contra patógenos extracelulares. Las células T_H17 ayudan a fomentar la respuesta de los neutrófilos a los patógenos extracelulares. Así, las células T efectoras controlan virtualmente todos los mecanismos efectores conocidos de la inmunorreacción adaptativa. Además, se producen subgrupos de células T CD4 reguladoras que ayudan a controlar y limitar las inmunorreacciones suprimiendo la actividad de células T.

Preguntas

8-1 *Las células dendríticas migran por los tejidos, con lo que constituyen un mecanismo de vigilancia contra infecciones por patógenos. a) ¿A qué linaje celular pertenecen las células dendríticas, y qué tipos contiene? b) Describa el modo en que las células dendríticas identifican la presencia de infección en tejidos periféricos e inician una inmunorreacción contra ésta en los ganglios linfáticos o los tejidos linfáticos secundarios. c) ¿Qué mecanismos impiden que las células dendríticas inicien inmunorreacciones contra antígenos propios?*

8-2 *La activación de una célula T indiferenciada requiere la interacción con una célula presentadora de antígeno, como una célula dendrítica. a) ¿Cuáles moléculas de la superficie de las células T intervienen en este proceso, y con qué interactúan en la célula presentadora de antígeno? b) ¿Qué consecuencias esperaría si estas moléculas fueran deficientes en un individuo? c) ¿Qué panorama ofrecen estas moléculas para el diseño de fármacos antiinflamatorios o inmunodepresores?*

8-3 *En algunos experimentos de física de partículas se utiliza la detección coincidente (la medición simultánea del mismo suceso por dos detectores separados) para discriminar entre sucesos reales y fluctuaciones espurias en los sistemas detectores. ¿De qué manera los requisitos para la activación de células T siguen el mismo principio en: a) el reconocimiento de patógenos y b) la prevención de reacciones autoinmunitarias?*

8-4 *Considere la afirmación "Las funciones efectoras de las células T son mediadas principalmente por productos de secreción." a) ¿En qué medida es válida esta afirmación para las células T CD4 y las CD8? b) Describa las funciones de las moléculas efectoras unidas a la membrana de las células T en la inmunorreacción.*

8-5 *Las células T CD4 adquieren varios fenotipos distintos, que se han asignado a linajes separados. a) Describa los subgrupos conocidos de esos linfocitos y correlacione sus funciones inmunitarias con sus mecanismos efectores específicos. b) ¿Qué propiedades de estos subgrupos concuerdan o contrastan con la idea de que representan diferentes linajes de células? c) Describa la función de las células presentadoras de antígeno y los patógenos en la generación de cada subgrupo. d) Analice el modo en que células presentadoras de antígeno y subgrupos de células T CD4 se relacionan con el mantenimiento de la tolerancia.*

Referencias generales

Dustin, M.L.: **Coordination of T-cell activation and migration through formation of the immunological synapse.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003, **987**:51–59.

Ihle, J.N.: **Cytokine receptor signaling.** *Nature* 1995, **377**:591–594.

Janeway, C.A., and Bottomly, K.: **Signals and signs for lymphocyte responses.** *Cell* 1994, **76**:275–285.

Mosmann, T.R., Li, L., Hengartner, H., Kagi, D., Fu, W., and Sad, S.: **Differentiation and functions of T cell subsets.** *Ciba Found. Symp.* 1997, **204**:148–154; discussion 154–158.

Snyder, J.E., and Mosmann, T.R.: **How to 'spot' a real killer.** *Trends Immunol.* 2003, **24**:231–232.

Springer, T.A.: **Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm.** *Cell* 1994, **76**:301–314.

Tseng, S.Y., and Dustin, M.L.: **T-cell activation: a multidimensional signaling network.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2002, **14**:575–580.

Referencias de sección

8-1 Las células T indiferenciadas migran por los tejidos linfáticos periféricos, muestreando los complejos péptido:MHC en la superficie de las células dendríticas

Caux, C., Ait-Yahia, S., Chemin, K., de Bouteiller, O., Dieu-Nosjean, M.C., Homey, B., Massacrier, C., Vanbervliet, B., Zlotnik, A., and Vicari, A.: **Dendritic cell biology and regulation of dendritic cell trafficking by chemokines.** *Springer Semin. Immunopathol.* 2000, **22**:345–369.

Dupuis, M., Denis-Mize, K., LaBarbara, A., Peters, W., Charo, I.F., McDonald, D.M., and Ott, G.: **Immunization with the adjuvant MF59 induces macrophage trafficking and apoptosis.** *Eur. J. Immunol.* 2001, **31**:2910–2918.

Itano, A.A., and Jenkins, M.K.: **Antigen presentation to naive CD4 T cells in the lymph node.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:733–739.

Picker, L.J., and Butcher, E.C.: **Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **10**:561–591.

Steptoe, R.J., Li, W., Fu, F., O'Connell, P.J., and Thomson, A.W.: **Trafficking of APC from liver allografts of Flt3L-treated donors: augmentation of potent allostimulatory cells in recipient lymphoid tissue is associated with a switch from tolerance to rejection.** *Transpl. Immunol.* 1999, **7**:51–57.

Yoshino, M., Yamazaki, H., Nakano, H., Kakiuchi, T., Ryoke, K., Kunisada, T., and Hayashi, S.: **Distinct antigen trafficking from skin in the steady and active states.** *Int. Immunol.* 2003, **15**:773–779.

8-2 La entrada de los linfocitos en los tejidos linfáticos depende de quimiocinas y moléculas de adhesión

Hogg, N., Henderson, R., Leitinger, B., McDowall, A., Porter, J., and Stanley, P.: **Mechanisms contributing to the activity of integrins on leukocytes.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:164–171.

Kunkel, E.J., Campbell, D.J., and Butcher, E.C.: **Chemokines in lymphocyte trafficking and intestinal immunity.** *Microcirculation* 2003, **10**:313–323.

Madri, J.A., and Graesser, D.: **Cell migration in the immune system: the evolving interrelated roles of adhesion molecules and proteinases.** *Dev. Immunol.* 2000, **7**:103–116.

Rosen, S.D.: **Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, **22**:129–156.

von Andrian, U.H., and Mempel, T.R.: **Homing and cellular traffic in lymph nodes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:867–878.

8-3 La activación de integrinas por quimiocinas es la causante de la penetración de células T indiferenciadas en los ganglios linfáticos

Cyster, J.G.: **Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:127–159.

Iwata, S., Kobayashi, H., Miyake-Nishijima, R., Sasaki, T., Souta-Kuribara, A., Nori, M., Hosono, O., Kawasaki, H., Tanaka, H., and Morimoto, C.: **Distinctive signaling pathways through CD82 and β1 integrins in human T cells.** *Eur. J. Immunol.* 2002, **32**:1328–1337.

Laudanna, C., Kim, J.Y., Constantin, G., and Butcher, E.: **Rapid leukocyte integrin activation by chemokines.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:37–46.

Lo, C.G., Lu, T.T., and Cyster, J.G.: **Integrin-dependence of lymphocyte entry into the splenic white pulp.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:353–361.

Rosen, H., and Goetzl E.J.: **Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:560–570.

Takagi, J., and Springer, T.A.: **Integrin activation and structural rearrangement.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:141–163.

8-4 Las respuestas de células T se inician en órganos linfáticos periféricos por células dendríticas activadas

Miller, M.J., Wei, S.H., Cahalan, M.D., and Parker, I.: **Autonomous T cell trafficking examined *in vivo* with intravital two-photon microscopy.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:2604–2609.

Miller, M.J., Wei, S.H., Parker, I., and Cahalan, M.D.: **Two-photon imaging of lymphocyte motility and antigen response in intact lymph node.** *Science* 2002, **296**:1869–1873.

Schlienger, K., Craighead, N., Lee, K.P., Levine, B.L., and June, C.H.: **Efficient priming of protein antigen-specific human $CD4^+$ T cells by monocyte-derived dendritic cells.** *Blood* 2000, **96**:3490–3498.

Thery, C., and Amigorena, S.: **The cell biology of antigen presentation in dendritic cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:45–51.

8-5 Existen dos clases funcionales diferentes de células dendríticas

Ardavin, C.: **Origin, precursors and differentiation of mouse dendritic cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:582–590.

Belz, G.T., Carbone, F.R., and Heath, W.R.: **Cross-presentation of antigens by dendritic cells.** *Crit. Rev. Immunol.* 2002, **22**:439–448.

Gatti, E., and Pierre, P.: **Understanding the cell biology of antigen presentation: the dendritic cell contribution.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003, **15**:468–473.

Guermonprez, P., Valladeau, J., Zitvogel, L., Thery, C., and Amigorena, S.: **Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:621–667.

Shortman, K., and Liu, Y.L.: **Mouse and human dendritic cell subtypes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **21**:151–161.

8-6 Las células dendríticas procesan antígenos de una amplia gama de patógenos

y

8-7 La señalización por TLR inducida por patógenos en células dendríticas inmaduras activa su migración a órganos linfáticos y fomenta el procesamiento antigénico

Allan, R.S., Waithman, J., Bedoui, S., Jones, C.M., Villadangos, J.A., Zhan, Y., Lew, A.M., Shortman, K., Heath, W.R., and Carbone, F.R.: **Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming.** *Immunity* 2006, **25**:153–162.

Bachman, M.F., Kopf, M., and Marsland, B.J.: **Chemokines: more than just road signs.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:159–164.

Blander, J.M., and Medzhitov, R.: **Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells.** *Nature* 2006, **440**:808–812.

Reis e Sousa, C.: **Toll-like receptors and dendritic cells: for whom the bug tolls.** *Semin. Immunol.* 2004, **16**:27–34.

8-8 Las células dendríticas plasmocitoides detectan infecciones víricas y generan abundantes interferones tipo I y citocinas proinflamatorias

Asselin-Paturel, C., and Trinchieri, G.: **Production of type I interferons: plasmacytoid dendritic cells and beyond.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:461–465.

Blasius, A.L., and Colonna, M.: **Sampling and signaling in plasmacytoid dendritic cells: the potential roles of Siglec-H.** *Trends Immunol.* 2006, **27**:255–260.

Colonna, M., Trinchieri, G., and Liu, Y.J.: **Plasmacytoid dendritic cells in immunity.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:1219–1226.

Krug, A., Veeraswamy, R., Pekosz, A., Kanagawa, O., Unanue, E.R., Colonna, M., and Cella M.: **Interferon-producing cells fail to induce proliferation of naive T-cells but can promote expansion and T helper 1 differentiation of antigen-experienced unpolarized T cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:899–906.

Kuwajima, S., Sato, T., Ishida, K., Tada, H., Tezuka, H., and Ohteki, T.: **Interleukin 15–dependent crosstalk between conventional and plasmacytoid dendritic cells is essential for CpG-induced immune activation.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:740–746.

8-9 Los macrófagos son fagocitos que pueden ser inducidos por patógenos para presentar antígenos extraños a células T indiferenciadas

Barker, R.N., Erwig, L.P., Hill, K.S., Devine, A., Pearce, W.P., and Rees, A.J.: **Antigen presentation by macrophages is enhanced by the uptake of necrotic, but not apoptotic, cells.** *Clin. Exp. Immunol.* 2002, **127**:220–225.

Underhill, D.M., Bassetti, M., Rudensky, A., and Aderem, A.: **Dynamic interactions of macrophages with T cells during antigen presentation.** *J. Exp. Med.* 1999, **190**:1909–1914.

Zhu, F.G., Reich, C.F., and Pisetsky, D.S.: **The role of the macrophage scavenger receptor in immune stimulation by bacterial DNA and synthetic oligonucleotides.** *Immunology* 2001, **103**:226–234.

8-10 Las células B son muy eficientes para presentar antígenos que se unen a su inmunoglobulina de superficie

Guermonprez, P., England, P., Bedouelle, H., and Leclerc, C.: **The rate of dissociation between antibody and antigen determines the efficiency of antibody-mediated antigen presentation to T cells.** *J. Immunol.* 1998, **161**:4542–4548.

Shirota, H., Sano, K., Hirasawa, N., Terui, T., Ohuchi, K., Hattori, T., and Tamura, G.: **B cells capturing antigen conjugated with CpG oligodeoxynucleotides induce Th1 cells by elaborating IL-12.** *J. Immunol.* 2002, **169**:787–794.

Zaliauskiene, L., Kang, S., Sparks, K., Zinn, K.R., Schwiebert, L.M., Weaver, C.T., and Collawn, J.F.: **Enhancement of MHC class II-restricted responses by receptor-mediated uptake of peptide antigens.** *J. Immunol.* 2002, **169**:2337–2345.

8-11 Moléculas de adhesión celular median la interacción inicial de células T indiferenciadas con células presentadoras de antígenos

Bromley, S.K., Burack, W.R., Johnson, K.G., Somersalo, K., Sims, T.N., Sumen, C., Davis, M.M., Shaw, A.S., Allen, P.M., and Dustin, M.L.: **The immunological synapse.** *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19**:375–396.

Friedl, P., and Brocker, E.B.: **TCR triggering on the move: diversity of T-cell interactions with antigen-presenting cells.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:83–89.

Gunzer, M., Schafer, A., Borgmann, S., Grabbe, S., Zanker, K.S., Brocker, E.B., Kampgen, E., and Friedl, P.: **Antigen presentation in extracellular matrix: interactions of T cells with dendritic cells are dynamic, short lived, and sequential.** *Immunity* 2000, **13**:323–332.

Montoya, M.C., Sancho, D., Vicente-Manzanares, M., and Sanchez-Madrid, F.: **Cell adhesion and polarity during immune interactions.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:68–82.

Wang, J., and Eck, M.J.: **Assembling atomic resolution views of the immunological synapse.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:286–293.

8-12 Las células presentadoras de antígenos llevan tres tipos de señales para la expansión clonal y la diferenciación de células T indiferenciadas

Bour-Jordan, H., and Bluestone, J.A.: **CD28 function: a balance of costimulatory and regulatory signals.** *J. Clin. Immunol.* 2002, **22**:1–7.

Gonzalo, J.A., Delaney, T., Corcoran, J., Goodearl, A., Gutierrez-Ramos, J.C., and Coyle, A.J.: **Cutting edge: the related molecules CD28 and inducible costimulator deliver both unique and complementary signals required for optimal T-cell activation.** *J. Immunol.* 2001, **166**:1–5.

Kapsenberg, M.L.: **Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:984–993.

Wang, S., Zhu, G., Chapoval, A.I., Dong, H., Tamada, K., Ni, J., and Chen, L.: **Costimulation of T cells by B7-H2, a B7-like molecule that binds ICOS.** *Blood* 2000, **96**:2808–2813.

8-13 La coestimulación de células T activadas dependiente de CD28 induce la expresión del factor de crecimiento de células T llamado interleucina 2 y el receptor de IL-2 de alta afinidad

Appleman, L.J., Berezovskaya, A., Grass, I., and Boussiotis, V.A.: **CD28 costimulation mediates T cell expansion via IL-2-independent and IL-2-dependent regulation of cell cycle progression.** *J. Immunol.* 2000, **164**:144–151.

Chang, J.T., Segal, B.M., and Shevach, E.M.: **Role of costimulation in the induction of the IL-12/IL-12 receptor pathway and the development of autoimmunity.** *J. Immunol.* 2000, **164**:100–106.

Gaffen, S.L.: **Signaling domains of the interleukin 2 receptor.** *Cytokine* 2001, **14**:63–77.

Michel, F., Attal-Bonnefoy, G., Mangino, G., Mise-Omata, S., and Acuto, O.: **CD28 as a molecular amplifier extending TCR ligation and signaling capabilities.** *Immunity* 2001, **15**:935–945.

Zhou, X.Y., Yashiro-Ohtani, Y., Nakahira, M., Park, W.R., Abe, R., Hamaoka, T., Naramura, M., Gu, H., and Fujiwara, H.: **Molecular mechanisms underlying differential contribution of CD28 versus non-CD28 costimulatory molecules to IL-2 promoter activation.** *J. Immunol.* 2002, **168**:3847–3854.

8-14 La señal 2 puede modificarse por vías coestimuladoras adicionales

Greenwald, R.J., Freeman, G.J., and Sharpe, A.H.: **The B7 family revisited.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:515–548.

Watts, T.H.: **TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:23–68.

8-15 El reconocimiento de antígeno en ausencia de coestimulación causa la desactivación funcional o la deleción clonal de células T periféricas

Schwartz, R.H.: **T cell anergy.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:305–334.

Vanhove, B., Laflamme, G., Coulon, F., Mougin, M., Vusio, P., Haspot, F., Tiollier, J., and Soulillou, J.P.: **Selective blockade of CD28 and not CTLA-4 with a single-chain Fv-α1-antitrypsin fusion antibody.** *Blood* 2003, **102**:564–570.

Wekerle, T., Blaha, P., Langer, F., Schmid, M., and Muehlbacher, F.: **Tolerance through bone marrow transplantation with costimulation blockade.** *Transpl. Immunol.* 2002, **9**:125–133.

8-16 Las células T en proliferación se diferencian en células T efectoras que no requieren coestimulación para actuar

Gudmundsdottir, H., Wells, A.D., and Turka, L.A.: **Dynamics and requirements of T cell clonal expansion *in vivo* at the single-cell level: effector function is linked to proliferative capacity.** *J. Immunol.* 1999, **162**:5212–5223.

London, C.A., Lodge, M.P., and Abbas, A.K.: **Functional responses and costimulator dependence of memory CD4$^+$ T cells.** *J. Immunol.* 2000, **164**:265–272.

Schweitzer, A.N., and Sharpe, A.H.: **Studies using antigen-presenting cells lacking expression of both B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) show distinct requirements for B7 molecules during priming versus restimulation of Th2 but not Th1 cytokine production.** *J. Immunol.* 1998, **161**:2762–2771.

8-17 Las células T se diferencian en varios subgrupos de células efectoras funcionalmente distintas

Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A.: **Functional diversity of helper T lymphocytes.** *Nature* 1996, **383**:787–793.

Glimcher, L.H., and Murphy, K.M.: **Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up.** *Genes Dev.* 2000 **14**:1693–1711.

Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Yagi, H., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., and Nomura, T.: **Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease.** *Immunol. Rev.* 2006, **212**:8–27.

8-18 Las células T CD8 pueden ser activadas de distintas maneras para convertirse en células efectoras citotóxicas

Andreasen, S.O., Christensen, J.E., Marker, O., and Thomsen, A.R.: **Role of CD40 ligand and CD28 in induction and maintenance of antiviral CD8^{+} effector T cell responses.** *J. Immunol.* 2000, **164**:3689–3697.

Blazevic, V., Trubey, C.M., and Shearer, G.M.: **Analysis of the costimulatory requirements for generating human virus-specific *in vitro* T helper and effector responses.** *J. Clin. Immunol.* 2001, **21**:293–302.

Croft, M.: **Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity?** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:609–620.

Liang, L., and Sha, W.C.: **The right place at the right time: novel B7 family members regulate effector T cell responses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:384–390.

Seder, R.A., and Ahmed, R.: **Similarities and differences in CD4^{+} and CD8^{+} effector and memory T cell generation.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:835–842.

Weninger, W., Manjunath, N., and von Andrian, U.H.: **Migration and differentiation of CD8^{+} T cells.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:221–233.

8-19 Diversas formas de señal 3 inducen la diferenciación de células T CD4 indiferenciadas por distintas vías efectoras

Ansel, K.M., Lee, D.U., and Rao, A.: **An epigenetic view of helper T cell differentiation.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:616–623.

Murphy, K.M., and Reiner, S.L.: **The lineage decisions of helper T cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:933–944.

Nath, I., Vemuri, N., Reddi, A.L., Jain, S., Brooks, P., Colston, M.J., Misra, R.S., and Ramesh, V.: **The effect of antigen presenting cells on the cytokine profiles of stable and reactional lepromatous leprosy patients.** *Immunol. Lett.* 2000, **75**:69–76.

Stockinger, B., Bourgeois, C., and Kassiotis, G.: **CD4^{+} memory T cells: functional differentiation and homeostasis.** *Immunol. Rev.* 2006, **211**:39–48.

Szabo, S.J., Sullivan, B.M., Peng, S.L., and Glimcher, L.H.: **Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:713–758.

Veldhoen, M., Hocking, R.J., Atkins, C.J., Locksley, R.M., and Stockinger, B.: **TGFβ in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells.** *Immunity* 2006, **24**:179–189.

Weaver, C.T., Harrington, L.E., Mangan, P.R., Gavrieli, M., and Murphy, K.M.: **Th17: an effector CD4 lineage with regulatory T cell ties.** *Immunity,* 2006, **24**:677–688.

8-20 Las células T CD4 reguladoras intervienen en el control de respuestas inmunitarias adaptativas

Fantini, M.C., Becker, C., Monteleone, G., Pallone, F., Galle, P.R., and Neurath, M.F.: **TGF-β induces a regulatory phenotype in CD4^{+}CD25^{-} T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7.** *J. Immunol.* 2004, **172**:5149–5153.

Fontenot, J.D., and Rudensky, A.Y.: **A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:331–337.

Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., Bordignon, C., Narula, S., and Levings, M.K.: **Type 1 T regulatory cells.** *Immunol. Rev.* 2001, **182**:68–79.

Sakaguchi, S.: **Naturally arising Foxp3-expressing CD25^{+}CD4^{+} regulatory T-cells in immunological tolerance to self and non-self.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:345–352.

8-21 Las interacciones de células T efectoras con células blanco son iniciadas por moléculas de adhesión celular no específicas de antígenos

Dustin, M.L.: **Role of adhesion molecules in activation signaling in T lymphocytes.** *J. Clin. Immunol.* 2001, **21**:258–263.

van der Merwe, P.A., and Davis, S.J.: **Molecular interactions mediating T cell antigen recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:659–684.

8-22 La unión con los receptores de células T dirige la liberación de moléculas efectoras y las concentra en la célula blanco

Bossi, G., Trambas, C., Booth, S., Clark, R., Stinchcombe, J., and Griffiths, G.M.: **The secretory synapse: the secrets of a serial killer.** *Immunol. Rev.* 2002, **189**:152–160.

Dustin, M.L.: **Coordination of T-cell activation and migration through formation of the immunological synapse.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003, **987**:51–59.

Montoya, M.C., Sancho, D., Vicente-Manzanares, M., and Sanchez-Madrid, F.: **Cell adhesion and polarity during immune interactions.** *Immunol. Rev.* 2002, **186**:68–82.

Trambas, C.M., and Griffiths, G.M.: **Delivering the kiss of death.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:399–403.

8-23 Las funciones efectoras de las células T son determinadas por el conjunto de moléculas efectoras que producen

y

8-24 Las citocinas pueden actuar en forma local o a distancia

Guidotti, L.G., and Chisari, F.V.: **Cytokine-mediated control of viral infections.** *Virology* 2000, **273**:221–227.

Harty, J.T., Tvinnereim, A.R., and White, D.W.: **CD8^{+} T cell effector mechanisms in resistance to infection.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:275–308.

Santana, M.A., and Rosenstein, Y.: **What it takes to become an effector T cell: the process, the cells involved, and the mechanisms.** *J. Cell Physiol.* 2003, **195**:392–401.

8-25 Las citocinas y sus receptores se clasifican en familias bien definidas de proteínas estructuralmente relacionadas

Basler, C.F., and Garcia-Sastre, A.: **Viruses and the type I interferon antiviral system: induction and evasion.** *Int. Rev. Immunol.* 2002, **21**:305–337.

Boulay, J.L., O'Shea, J.J., and Paul, W.E.: **Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors.** *Immunity* 2003, **19**:159–163.

Collette, Y., Gilles, A., Pontarotti, P., and Olive, D.: **A co-evolution perspective of the TNFSF and TNFRSF families in the immune system.** *Trends Immunol.* 2003, **24**:387–394.

Proudfoot, A.E.: **Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:106–115.

Taniguchi, T., and Takaoka, A.: **The interferon-α/β system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:111–116.

Wong, M.M., and Fish, E.N.: **Chemokines: attractive mediators of the immune response.** *Semin. Immunol.* 2003, **15**:5–14.

8-26 La familia de citocinas TNF consta de proteínas triméricas que suelen unirse a la superficie celular

Hehlgans, T., and Mannel, D.N.: **The TNF–TNF receptor system.** *Biol. Chem.* 2002, **383**:1581–1585.

Locksley, R.M., Killeen, N., and Lenardo, M.J.: **The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology.** *Cell* 2001, **104**:487–501.

Screaton, G., and Xu, X.N.: **T cell life and death signalling via TNF-receptor family members.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:316–322.

Theill, L.E., Boyle, W.J., and Penninger, J.M.: **RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:795–823.

Zhou, T., Mountz, J.D., and Kimberly, R.P.: **Immunobiology of tumor necrosis factor receptor superfamily.** *Immunol. Res.* 2002, **26**:323–336.

8-27 Las células T citotóxicas pueden inducir a las células blanco a sufrir la muerte celular programada

Barry, M., and Bleackley, R.C.: **Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:401–409.

Green, D.R., Droin, N., and Pinkoski, M.: **Activation-induced cell death in T-cells.** *Immunol. Rev.* 2003, **193**:70–81.

Greil, R., Anether, G., Johrer, K., and Tinhofer, I.: **Tracking death dealing by Fas and TRAIL in lymphatic neoplastic disorders: pathways, targets, and therapeutic tools.** *J. Leukoc. Biol.* 2003, **74**:311–330.

Medana, I.M., Gallimore, A., Oxenius, A., Martinic, M.M., Wekerle, H., and Neumann, H.: **MHC class I-restricted killing of neurons by virus-specific $CD8^+$ T lymphocytes is effected through the Fas/FasL, but not the perforin pathway.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:3623–3633.

Russell, J.H., and Ley, T.J.: **Lymphocyte-mediated cytotoxicity.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:323–370.

Wallin, R.P., Screpanti, V., Michaelsson, J., Grandien, A., and Ljunggren, H.G.: **Regulation of perforin-independent NK cell-mediated cytotoxicity.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:2727–2735.

Zimmermann, K.C., and Green, D.R.: **How cells die: apoptosis pathways.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, **108**:S99–S103.

8-28 Las proteínas efectoras citotóxicas que desencadenan la apoptosis están contenidas en los gránulos de las células T CD8 citotóxicas

Barry, M., Heibein, J.A., Pinkoski, M.J., Lee, S.F., Moyer, R.W., Green, D.R., and Bleackley, R.C.: **Granzyme B short-circuits the need for caspase 8 activity during granule-mediated cytotoxic T-lymphocyte killing by directly cleaving Bid.** *Mol. Cell Biol.* 2000, **20**:3781–3794.

Grossman, W.J., Revell, P.A., Lu, Z.H., Johnson, H., Bredemeyer, A.J., and Ley, T.J.: **The orphan granzymes of humans and mice.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:544–552.

Lieberman, J.: **The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:361–370.

Metkar, S.S., Wang B., Aguilar-Santelises, M., Raja, S.M., Uhlin-Hansen, L., Podack, E., Trapani, J.A., and Froelich, C.J.: **Cytotoxic cell granule-mediated apoptosis: perforin delivers granzyme B–serglycin complexes into target cells without plasma membrane pore formation.** *Immunity* 2002, **16**:417–428.

Smyth, M.J., Kelly, J.M., Sutton, V.R., Davis, J.E., Browne, K.A., Sayers, T.J., and Trapani, J.A.: **Unlocking the secrets of cytotoxic granule proteins.** *J. Leukoc. Biol.* 2001, **70**:18–29.

Yasukawa, M., Ohminami, H., Arai, J., Kasahara, Y., Ishida, Y., Fujita, S.: **Granule exocytosis, and not the fas/fas ligand system, is the main pathway of cytotoxicity mediated by alloantigen-specific $CD4^+$ as well as $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes in humans.** *Blood* 2000, **95**:2352–2355.

8-29 Las células T citotóxicas destruyen en forma selectiva blancos que expresan un antígeno específico

Bossi, G., Trambas, C., Booth, S., Clark, R., Stinchcombe, J., and Griffiths, G.M.: **The secretory synapse: the secrets of a serial killer.** *Immunol. Rev.* 2002, **189**:152–160.

Stinchcombe, J.C., Bossi, G., Booth, S., and Griffiths, G.M.: **The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges.** *Immunity* 2001, **15**:751–761.

Trambas, C.M., and Griffiths, G.M.: **Delivering the kiss of death.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:399–403.

8-30 Las células T citotóxicas también actúan liberando citocinas

Amel-Kashipaz, M.R., Huggins, M.L., Lanyon, P., Robins, A., Todd, I., and Powell, R.J.: **Quantitative and qualitative analysis of the balance between type 1 and type 2 cytokine-producing $CD8^-$ and $CD8^+$ T cells in systemic lupus erythematosus.** *J. Autoimmun.* 2001, **17**:155–163.

Kemp, R.A., and Ronchese, F.: **Tumor-specific Tc1, but not Tc2, cells deliver protective antitumor immunity.** *J. Immunol.* 2001, **167**:6497–6502.

Prezzi, C., Casciaro, M.A., Francavilla, V., Schiaffella, E., Finocchi, L., Chircu, L.V., Bruno, G., Sette, A., Abrignani, S., and Barnaba, V.: **Virus-specific $CD8^+$ T cells with type 1 or type 2 cytokine profile are related to different disease activity in chronic hepatitis C virus infection.** *Eur. J. Immunol.* 2001, **31**:894–906.

Woodland, D.L., and Dutton, R.W.: **Heterogeneity of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 2003, **15**:336–342.

8-31 Las células T_H1 tienen una función central en la activación de los macrófagos

Monney, L., Sabatos, C.A., Gaglia, J.L., Ryu, A., Waldner, H., Chernova, T., Manning, S., Greenfield, E.A., Coyle, A.J., Sobel, R.A., Freeman, G.J., and Kuchroo, V.K.: **Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease.** *Nature* 2002, **415**:536–541.

Munoz Fernandez, M.A., Fernandez, M.A., and Fresno, M.: **Synergism between tumor necrosis factor-α and interferon-γ on macrophage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism.** *Eur. J. Immunol.* 1992, **22**:301–307.

Stout, R., and Bottomly, K.: **Antigen-specific activation of effector macrophages by interferon-γ producing (T_H1) T-cell clones: failure of IL-4 producing (T_H2) T-cell clones to activate effector functions in macrophages.** *J. Immunol.* 1989, **142**:760–765.

Shaw, G., and Kamen, R.: **A conserved AU sequence from the 3′ untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation.** *Cell* 1986, **46**:659–667.

8-32 La activación de macrófagos por células T_H1 promueve la destrucción microbiana y debe ser regulada estrechamente para evitar lesiones hísticas

Duffield, J.S.: **The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde.** *Clin. Sci. (Lond.)* 2003, **104**:27–38.

James, D.G.: **A clinicopathological classification of granulomatous disorders.** *Postgrad. Med. J.* 2000, **76**:457–465.

Labow, R.S., Meek, E., and Santerre, J.P.: **Model systems to assess the destructive potential of human neutrophils and monocyte-derived macrophages during the acute and chronic phases of inflammation.** *J. Biomed. Mater. Res.* 2001, **54**:189–197.

Wigginton, J.E., and Kirschner, D.: **A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *Mycobacterium tuberculosis*.** *J. Immunol.* 2001, **166**:1951–1967.

8-33 Las células T_H1 coordinan la respuesta del hospedador a patógenos intracelulares

Alexander, J., Satoskar, A.R., and Russell, D.G.: ***Leishmania* species: models of intracellular parasitism.** *J. Cell. Sci.* 1999, **112**:2993–3002.

Berberich, C., Ramirez-Pineda, J.R., Hambrecht, C., Alber, G., Skeiky, Y.A., and Moll, H.: **Dendritic cell (DC)-based protection against an intracellular pathogen is dependent upon DC-derived IL-12 and can be induced by molecularly defined antigens.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3171–3179.

Biedermann, T., Zimmermann, S., Himmelrich, H., Gumy, A., Egeter, O., Sakrauski, A.K., Seegmuller, I., Voigt, H., Launois, P., Levine, A.D., Wagner, H., Heeg, K., Louis, J. A., and Rocken, M.: **IL-4 instructs T_H1 responses and resistance to *Leishmania major* in susceptible BALB/c mice.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1054–1060.

Koguchi, Y., and Kawakami, K.: **Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance.** *Int. Rev. Immunol.* 2002, **21**:423–438.

Neighbors, M., Xu, X., Barrat, F.J., Ruuls, S.R., Churakova, T., Debets, R., Bazan, J.F., Kastelein, R.A., Abrams, J.S., and O'Garra, A.: **A critical role for interleukin 18 in primary and memory effector responses to *Listeria monocytogenes* that extends beyond its effects on interferon gamma production.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:343–354.

Respuesta inmunitaria humoral

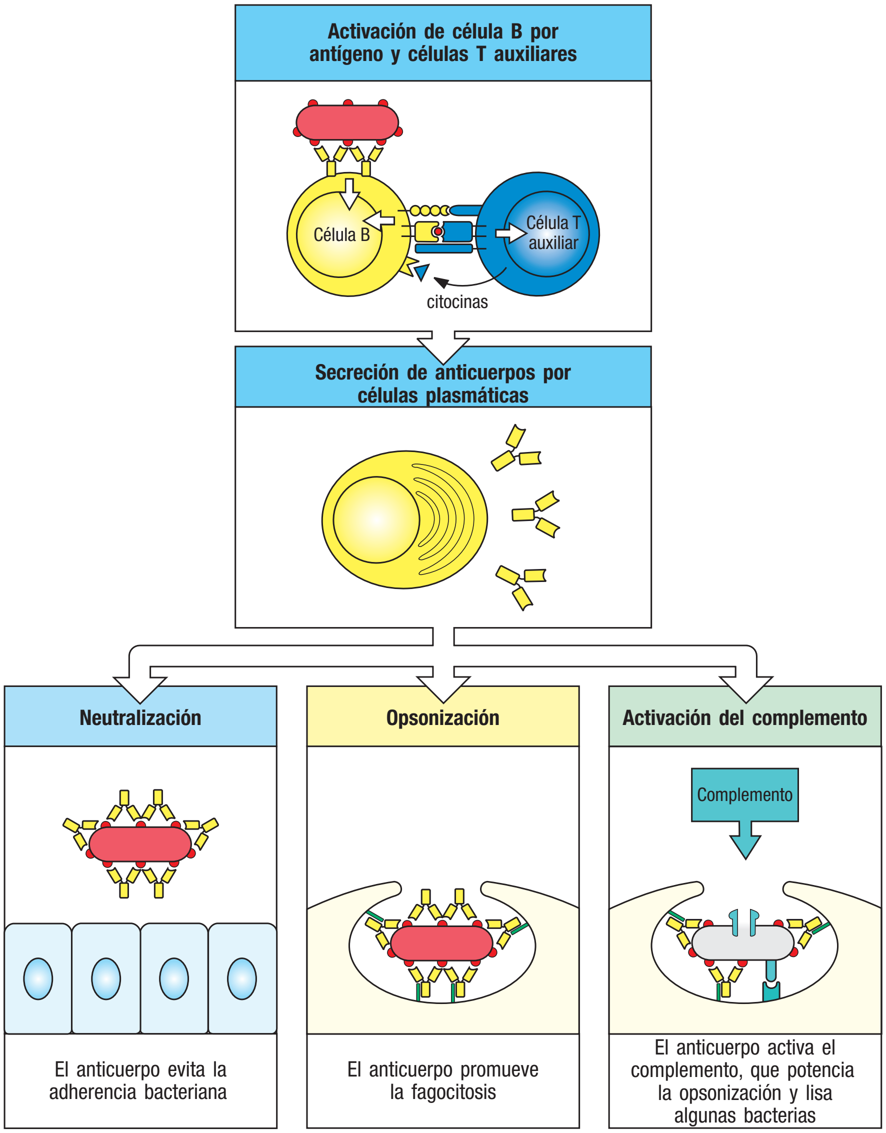
9

Muchas de las bacterias que causan enfermedades infecciosas en los seres humanos se multiplican en los espacios extracelulares del cuerpo, y la mayoría de los agentes patógenos intracelulares se diseminan al moverse de una célula a otra a través de los líquidos extracelulares. Los espacios que hay entre las células están protegidos por la **respuesta inmunitaria humoral**, en la cual anticuerpos producidos por las células B causan la destrucción de microorganismos extracelulares y evitan la diseminación de infecciones intracelulares. La activación de células B indiferenciadas se desencadena por antígenos y por lo general requiere células T auxiliares; las células B activadas después se diferencian en **células plasmáticas** secretoras de anticuerpos (fig. 9-1) y en células B de memoria. En este capítulo se usa el término general célula T auxiliar para referirse a cualquier célula T CD4 efectora, sea T_H1 o T_H2, que puede activar a una célula B (cap. 8).

Los anticuerpos contribuyen con la inmunidad de tres maneras principales (fig. 9-1). La primera se conoce como **neutralización**. Para entrar a las células, los virus y las bacterias intracelulares se unen a moléculas específicas sobre la superficie de la célula diana. Los anticuerpos que se unen al agente patógeno pueden evitar que esto ocurra, y se dice que lo neutralizan. La neutralización por anticuerpos también es importante para evitar que las toxinas bacterianas entren a las células. En segundo lugar, los anticuerpos protegen contra bacterias que se multiplican fuera de las células, principalmente al facilitar la captación del agente patógeno por los fagocitos. El proceso en el que se cubre la superficie de un agente patógeno para potenciar la fagocitosis se llama opsonización. Los anticuerpos unidos al agente patógeno son reconocidos por células fagocíticas mediante receptores llamados receptores Fc que se unen a la región constante (región C) del anticuerpo. En tercer lugar, los anticuerpos que cubren a un agente patógeno pueden activar las proteínas del sistema del complemento por medio de la vía clásica (cap. 2). Las proteínas del complemento unidas a la superficie del agente patógeno opsonizan a este último al unirse a receptores del complemento localizados sobre fagocitos. Otros componentes del complemento reclutan células fagocíticas en el sitio de infección y los componentes terminales del complemento pueden producir la lisis de ciertos microorganismos de modo directo al formar poros en sus membranas. El isotipo de cadena pesada de los anticuerpos producidos, que determina su clase (cap. 4), determina los mecanismos efectores que se activan en una respuesta particular.

En la primera parte de este capítulo se describen las interacciones de las células B indiferenciadas con los antígenos y con las células T auxiliares que inducen la activación de las células B y la producción de anticuerpos. Algunos antígenos microbianos importantes pueden desencadenar la producción de anticuerpos sin la ayuda de las células T, respuestas que también se consideran aquí. Casi todas las respuestas de anticuerpos pasan por un proceso llamado maduración

Fig. 9-1. La respuesta inmunitaria humoral está mediada por moléculas de anticuerpo secretadas por células plasmáticas. El antígeno que se une al receptor de antígeno de célula B emite señales hacia células B y, al mismo tiempo, es internalizado y procesado en péptidos que activan células T auxiliares armadas. Las señales provenientes del antígeno unido y de la célula T auxiliar inducen a la célula B para que prolifere y se diferencie en células plasmáticas que secretan anticuerpos específicos (dos paneles superiores). Estos anticuerpos protegen al hospedador contra infecciones de tres modos principales. En primer lugar, pueden inhibir los efectos tóxicos o la virulencia de agentes patógenos al unirse a ellos: esto se llama neutralización (panel inferior izquierdo). En segundo lugar, al cubrir a los agentes patógenos pueden habilitar a células accesorias que reconocen las porciones Fc de arreglos de anticuerpos para ingerir y eliminar al agente patógeno, un proceso llamado opsonización (panel central inferior). En tercer lugar, los anticuerpos pueden desencadenar la activación del sistema del complemento. Las proteínas del complemento pueden potenciar en gran medida la opsonización y matar de manera directa a ciertas células bacterianas (panel inferior derecho).


Activación de célula B por antígeno y células T auxiliares
Célula B
Célula T auxiliar
citocinas
Secreción de anticuerpos por células plasmáticas
Neutralización
Opsonización
Activación del complemento
Complemento
El anticuerpo evita la adherencia bacteriana
El anticuerpo promueve la fagocitosis
El anticuerpo activa el complemento, que potencia la opsonización y lisa algunas bacterias

de la afinidad, en el cual anticuerpos de mayor afinidad por su antígeno diana se producen por la hipermutación somática de los genes de la región variable (región V) de los anticuerpos. El mecanismo molecular de la hipermutación somática se describió en el capítulo 4 y aquí se abordan sus consecuencias inmunitarias. También se vuelve a describir el cambio de clase (cap. 4), que produce anticuerpos de diferentes clases funcionales y confiere diversidad funcional a la respuesta de anticuerpos. Tanto la maduración de la afinidad como el cambio de clase sólo ocurren en las células B y requieren la ayuda de las células T. En el resto del capítulo se describen de forma detallada los diversos mecanismos efectores mediante los cuales los anticuerpos restringen y eliminan infecciones. Al igual que la respuesta de las células T, la respuesta inmunitaria humoral produce memoria inmunitaria, lo cual se comenta en el capítulo 10.

Activación de células B y producción de anticuerpos

La inmunoglobulina de superficie que sirve como el **receptor de antígeno de célula B (BCR)** puede unirse a una vasta variedad de estructuras químicas. En el contexto de infecciones naturales se une a proteínas, glucoproteínas y polisacáridos naturales, así como a partículas de virus y células bacterianas enteras, al reconocer epítopos sobre sus superficies. Tiene dos funciones en la activación de las células B. En primer lugar, al igual que el receptor de antígenos localizado sobre las células T, emite señales al interior de la célula cuando el antígeno está unido (cap. 6). En segundo lugar, el receptor de antígeno de célula B suministra el antígeno unido a sitios intracelulares, donde puede ser degradado para generar péptidos que se regresan a la superficie de célula B unidos a moléculas del MHC de clase II (cap. 5). Estos complejos péptido:MHC de clase II son reconocidos por células T auxiliares específicas de antígeno que ya se han diferenciado en respuesta al mismo agente patógeno (cap. 8). Las células T efectoras sintetizan citocinas que hacen que la célula B prolifere y que su progenie se diferencie en células secretoras de anticuerpos y en células B de memoria. Algunos antígenos microbianos pueden activar a las células B de manera directa en ausencia de la colaboración de células T, y la capacidad de las células B para responder de modo directo a estos antígenos proporciona una respuesta rápida a muchos agentes patógenos importantes. Sin embargo, el ajuste preciso de las respuestas de anticuerpos para incrementar la afinidad del anticuerpo por el antígeno y el cambio a la mayoría de las clases de inmunoglobulina aparte de IgM, dependen de la interacción de células B estimuladas por antígeno con células T auxiliares y otras células en los órganos linfoides periféricos. De esta manera, los anticuerpos inducidos por antígenos microbianos solos tienden a tener menos afinidad y a ser menos versátiles desde el punto de vista funcional que los inducidos con la colaboración de células T.

9-1 La respuesta inmunitaria humoral inicia cuando células B que se unen a antígenos reciben señales emitidas por células T auxiliares o por ciertos antígenos microbianos solos

En la inmunidad adaptativa, una regla general es que los linfocitos específicos de antígeno indiferenciados son difíciles de activar sólo por antígenos. La preparación de células T indiferenciadas requiere una señal coestimuladora proveniente de células presentadoras de antígenos profesionales (cap. 8); las células B indiferenciadas también requieren señales accesorias que provienen de una célula T auxiliar o, en algunos casos, de modo directo de constituyentes microbianos.

Las respuestas de anticuerpos a antígenos proteínicos requieren la colaboración de células T específicas de antígeno. Estos antígenos son incapaces de inducir respuestas de anticuerpo en animales o en seres humanos que carecen de células T y por lo tanto se conocen como **antígenos dependientes del timo** o **antígenos TD**. Para recibir la ayuda de las células T, las células B deben exhibir el antígeno sobre su superficie en una forma que una célula T pueda reconocer. Esto ocurre cuando un antígeno unido a una inmunoglobulina de superficie sobre la célula B es internalizado y enviado de regreso a la superficie de la célula en forma de péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II. Las células T auxiliares que reconocen el complejo péptido:MHC después suministran señales activadoras a la célula B (fig. 9-2, dos paneles superiores). Así, los antígenos proteínicos que se

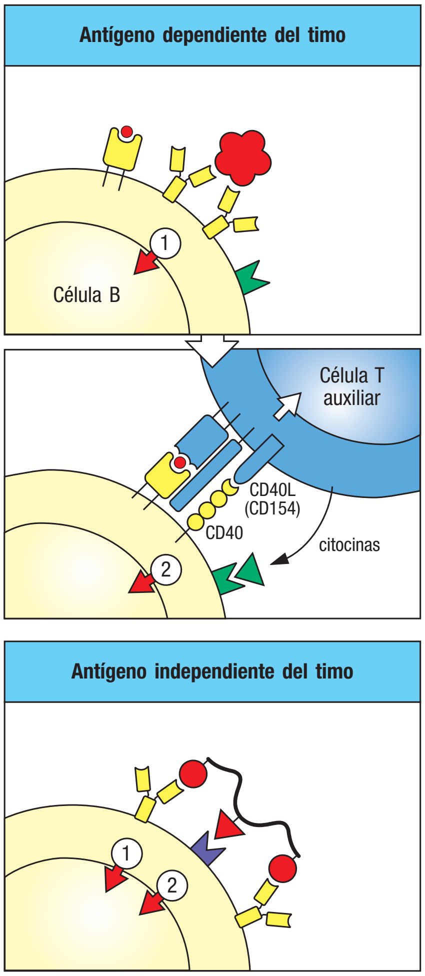

Antígeno dependiente del timo
1
Célula B
Célula T auxiliar
CD40L (CD154)
CD40
citocinas
2
Antígeno independiente del timo
1
2

Fig. 9-2. Se requiere una segunda señal para activación de células B por antígenos dependientes, o independientes, del timo. La primera señal (indicada con el número 1 en la figura) requerida para la activación de una célula B se suministra por medio de su receptor de antígeno (panel superior). Para antígenos dependientes del timo, la segunda señal (indicada con el número 2) es suministrada por una célula T auxiliar que reconoce fragmentos degradados del antígeno como péptidos unidos a moléculas del MHC de clase II sobre la superficie celular (panel central); la interacción entre el ligando CD40 (CD40L, también llamado CD154) sobre la célula T y CD40 sobre la célula B contribuye con una parte esencial de esta segunda señal. Para antígenos independientes del timo, la segunda señal puede ser suministrada por el antígeno mismo (panel inferior) sea mediante la unión directa de una parte del antígeno a un receptor del sistema inmunitario innato (púrpura), o sólo por entrecruzamiento extenso de la IgM de membrana por un antígeno polimérico (que no se muestra).

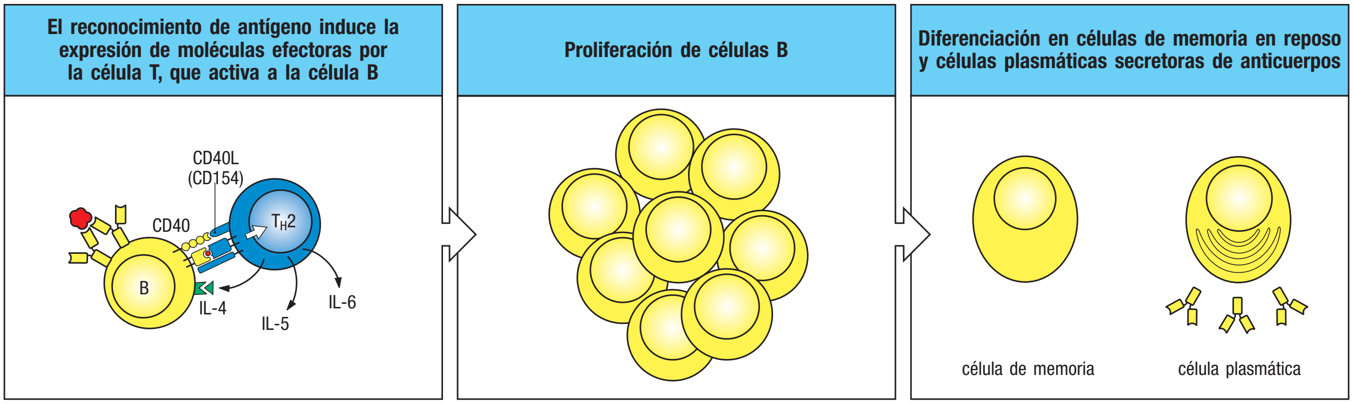
unen a células B proporcionan una señal específica a dichas células al formar enlaces cruzados con sus receptores de antígenos y permitir a la célula B atraer el auxilio de células T específicas de antígeno. Cuando una célula T auxiliar activada reconoce un complejo péptido:MHC de clase II, y se une al mismo, sobre la superficie de las células B, induce a estas últimas para que proliferen y se diferencien en células plasmáticas productoras de anticuerpos (fig. 9-3). El requerimiento de la colaboración por parte de las células T significa que antes de que una célula B pueda ser inducida para que sintetice anticuerpos contra las proteínas de un agente patógeno que está produciendo una infección, células T CD4 específicas para péptidos de este agente patógeno deben ser activadas para producir células T auxiliares. Esto ocurre cuando las células T indiferenciadas interactúan con células dendríticas que presentan los péptidos apropiados (cap. 8).

Aunque se requieren células T auxiliares específicas de péptido para respuestas de células B a antígenos proteínicos, muchos constituyentes microbianos, como polisacáridos, pueden inducir la producción de anticuerpos en ausencia de células T auxiliares. Estos antígenos microbianos se conocen como **antígenos independientes del timo** o **TI**, debido a que pueden inducir respuestas de anticuerpos en individuos que no tienen linfocitos T. La segunda señal requerida para activar la producción de anticuerpos contra antígenos TI es proporcionada de manera directa por el reconocimiento de un constituyente microbiano común (fig. 9-2, panel inferior) o por la formación masiva de enlaces cruzados de receptores de célula B, lo cual ocurre cuando una célula B se une a epítopos repetitivos sobre la célula bacteriana. Las respuestas de anticuerpo independientes del timo proporcionan cierta protección contra bacterias extracelulares (véase más adelante).

9-2 Las respuestas de las células B a los antígenos aumentan por la coligadura del correceptor de célula B

La capacidad de respuesta de las células B a los antígenos incrementa en gran medida por la emisión de señales mediante el **complejo correceptor de célula B** de superficie celular (sección 6-17). El complejo correceptor está compuesto por tres proteínas: CD19, CD21 y CD81. El CD21 (también conocido como receptor de complemento 2, CR2) es un receptor para los fragmentos del complemento C3d y C3dg (sección 2-19). Cuando se activa el complemento, mediante las vías innatas o por un anticuerpo unido a un antígeno como una célula bacteriana, los componentes del complemento activados se depositan sobre el antígeno mismo. Cuando el receptor de célula B se une al antígeno en un complejo de ese tipo, el CD21 puede unirse al complemento, lo que une al receptor con el correceptor de célula

Fig. 9-3. Las células T auxiliares armadas estimulan la proliferación y después la diferenciación de células B de unión a antígenos. La interacción específica de una célula B de unión a antígeno con una célula T armada permite la expresión de la molécula estimuladora de célula B, el ligando CD40 (CD154), sobre la superficie de la célula T auxiliar y la secreción de las citocinas coestimuladoras de célula B, IL-4, IL-5 e IL-6, que impulsan la proliferación y la diferenciación de la célula B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. De modo alternativo, una célula B activada puede convertirse en una célula de memoria.


El reconocimiento de antígeno induce la expresión de moléculas efectoras por la célula T, que activa a la célula B
CD40L
(CD154)
CD40
T_H2
B
IL-4
IL-5
IL-6
Proliferación de células B
Diferenciación en células de memoria en reposo y células plasmáticas secretoras de anticuerpos
célula de memoria
célula plasmática

B y genera señales por medio del CD19 que activan una vía de emisión de señales de PI-3-cinasa y que coestimulan la respuesta de la célula B (sección 6-17). Se cree que las vías de señalización activadas por CD21 aumentan la señal intracelular que induce de modo directo la diferenciación y la producción de anticuerpos, inducen moléculas coestimuladoras sobre la célula B (lo que la hace más eficaz para obtener el auxilio de célula T) e incrementan la captación de antígenos mediada por receptores. Se desconoce cuál de estos efectos influye más sobre el aumento de la capacidad de respuesta de las células B.

La presencia del correceptor de célula B amplifica de forma enérgica las respuestas de anticuerpo, dado que los complejos que el anticuerpo forma con antígeno y C3dg producen un antígeno más potente, lo que induce la activación más eficiente de la célula B y una mejor producción de anticuerpos. El efecto de la coligadura del receptor y el correceptor de célula B se demuestra de manera notoria cuando se inmunizan ratones con la lisozima de clara de huevo de gallina acoplada a tres moléculas enlazadas de C3dg. En este caso la dosis de lisozima modificada necesaria para inducir anticuerpos en ausencia de adyuvante agregado es de apenas 1/10 000 de la que se necesita con la lisozima no modificada.

9-3 Las células T auxiliares activan a células B que reconocen el mismo antígeno

Una célula B dada sólo puede ser activada por células T auxiliares que responden al mismo antígeno; esto se llama **reconocimiento ligado.** Si bien el epítopo reconocido por la célula T auxiliar debe estar ligado al reconocido por la célula B, las dos células no necesitan reconocer epítopos idénticos. De hecho, las células T pueden reconocer péptidos derivados de la región central de proteínas que son bastante distintos de los epítopos de superficie localizados sobre la misma proteína reconocida por células B (cap. 5). Para antígenos naturales más complejos (como virus y bacterias), compuestos de proteínas múltiples y que portan epítopos tanto proteínicos como de carbohidrato, las células T y las células B podrían incluso no reconocer la misma molécula. Sin embargo, es crucial que el péptido reconocido por la célula T se relacione físicamente con el antígeno reconocido por la célula B, de tal modo que esta última produzca un péptido apropiado después de internalización del antígeno unido a sus receptores de célula B.

Por ejemplo, mediante el reconocimiento de un epítopo ubicado sobre una cubierta proteínica vírica, una célula B puede unirse a una partícula vírica completa e internalizarla. Luego de la internalización, dicha partícula se degrada y los péptidos de proteínas víricas internas, así como proteínas de la cubierta, pueden ser desplegadas por moléculas del MHC de clase II sobre la superficie celular. Las células T auxiliares que han sido cebadas en etapas más tempranas de la infección por células dendríticas que presentan estos péptidos internos, pueden activar entonces a la célula B para que produzca anticuerpos que reconocen la proteína de cubierta (fig. 9-4).

La activación específica de la célula B por su célula T **cognada** (es decir, una célula T auxiliar cebada por el mismo antígeno) depende de la capacidad de la célula B específica de antígeno para concentrar el péptido apropiado sobre sus moléculas de superficie del MHC de clase II. Las células B que se unen a un antígeno particular son hasta 10 000 veces más eficientes para desplegar fragmentos peptídicos de ese antígeno sobre sus moléculas del MHC de clase II que las células B que no se unen al antígeno. Por lo tanto, una célula T auxiliar sólo ayudará a

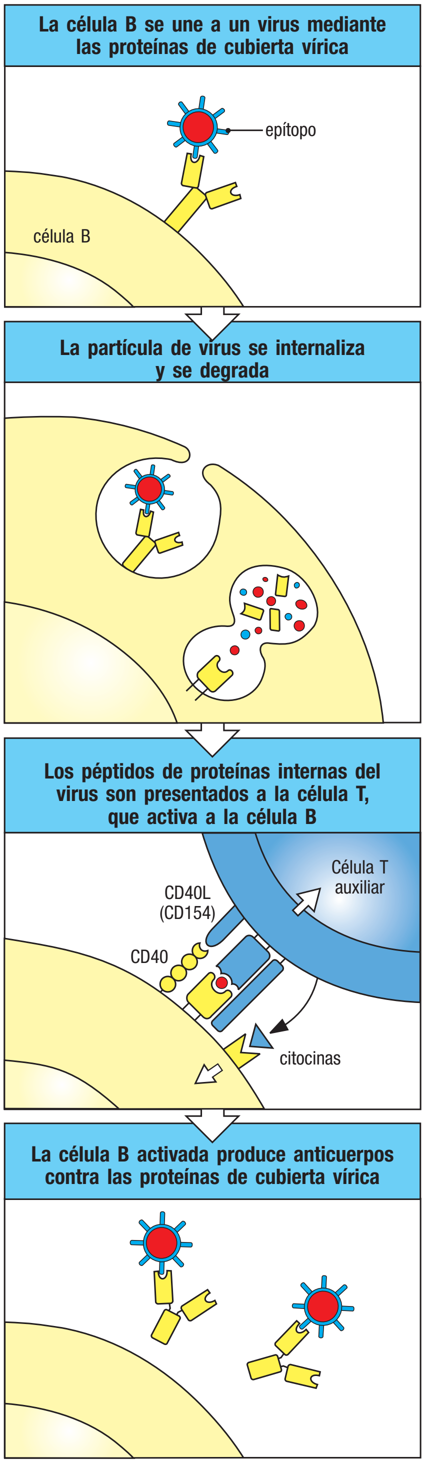
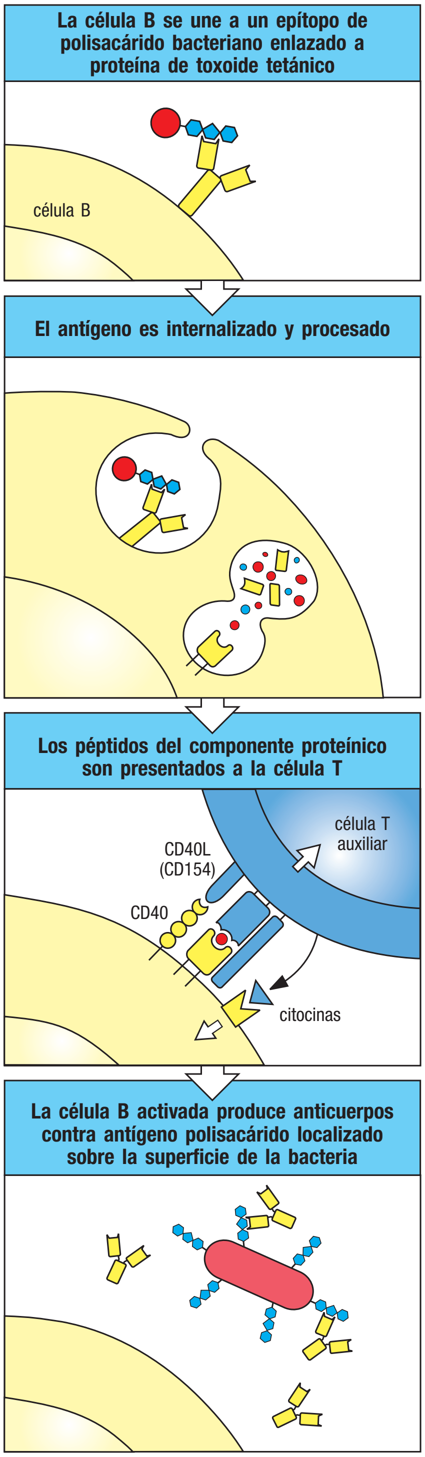

La célula B se une a un virus mediante las proteínas de cubierta vírica
epítopo
célula B
La partícula de virus se internaliza y se degrada
Los péptidos de proteínas internas del virus son presentados a la célula T, que activa a la célula B
Célula T auxiliar
CD40L (CD154)
CD40
citocinas
La célula B activada produce anticuerpos contra las proteínas de cubierta vírica

Fig. 9-4. Las células B y las células T auxiliares deben reconocer epítopos del mismo complejo molecular para que interactúen. Un epítopo sobre una proteína de cubierta vírica es reconocido por la inmunoglobulina de superficie de una célula B y el virus se internaliza y se degrada. Péptidos derivados de proteínas víricas, incluso proteínas internas, son regresados a la superficie de la célula B unidos a moléculas del MHC de clase II (cap. 5). Aquí, estos complejos son reconocidos por células T auxiliares, que ayudan a activar a las células B para producir anticuerpos contra la proteína de cubierta vírica.



La célula B se une a un epítopo de polisacárido bacteriano enlazado a proteína de toxoide tetánico

El antígeno es internalizado y procesado

Los péptidos del componente proteínico son presentados a la célula T

La célula B activada produce anticuerpos contra antígeno polisacárido localizado sobre la superficie de la bacteria

Fig. 9-5. Antígenos proteínicos fijos a antígenos polisacáridos permiten a las células T ayudar a células B específicas de polisacárido. La vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo B es un conjugado de polisacárido bacteriano y la proteína del toxoide tetánico. La célula B reconoce el polisacárido y se une a él, internaliza y degrada el conjugado entero y después despliega péptidos derivados de toxoide sobre moléculas del MHC de clase II de superficie. Células T auxiliares generadas en respuesta a vacunación más temprana contra el toxoide reconocen el complejo sobre la superficie de las células B y las activan para producir anticuerpos antipolisacárido. Este anticuerpo puede proteger entonces contra la infección por *H. influenzae* de tipo B.

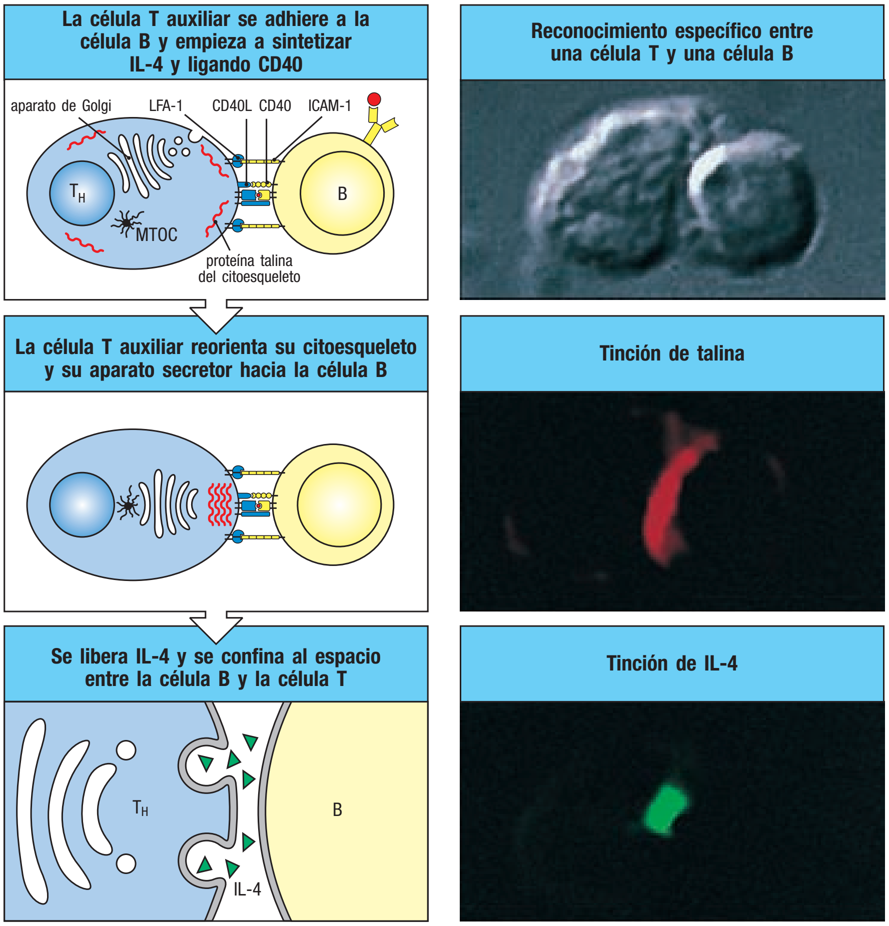
las células B cuyos receptores se unen a un antígeno que contiene el péptido reconocido por la célula T.

El requerimiento del reconocimiento ligado tiene consecuencias importantes para la regulación y la manipulación de la respuesta inmunitaria humoral. Una es que el reconocimiento ligado ayuda a asegurar la tolerancia de antígenos propios, porque significa que sólo ocurrirá una respuesta autoinmunitaria si se presentan una célula T y una B autorreactivas al mismo tiempo (cap. 14). Otra aplicación importante del reconocimiento ligado es en el diseño de vacunas, como la que se usa para inmunizar a lactantes contra *Haemophilus influenzae* de tipo b. Esta bacteria patógena puede infectar el revestimiento del cerebro (las meninges), lo que origina meningitis. La inmunidad protectora contra este microorganismo patógeno está mediada por anticuerpos contra su polisacárido capsular. Aun cuando los adultos tienen respuestas independientes del timo muy eficaces a estos antígenos de polisacáridos, dichas respuestas son débiles en el sistema inmunitario inmaduro de los lactantes. En consecuencia, para hacer una vacuna eficaz que pueda utilizarse en lactantes, el polisacárido se liga por medios químicos a toxoide tetánico, una proteína extraña contra la cual se vacuna a los lactantes de manera sistemática y exitosa (cap. 15). Las células B que se unen al componente polisacárido de la vacuna pueden ser activadas por células T auxiliares específicas para péptidos del toxoide ligado (fig. 9-5).

El reconocimiento ligado originalmente se descubrió por medio de estudios de la producción de anticuerpos contra haptenos (apéndice I, sección A-1). Los haptenos son grupos químicos pequeños que no pueden desencadenar respuestas de anticuerpo por sí solos porque no pueden formar enlaces cruzados con receptores de célula B y no pueden reclutar la colaboración de las células T. Sin embargo, cuando están acoplados a una proteína transportadora, se tornan inmunogénicos, debido a que la proteína portará múltiples grupos de hapteno que ahora pueden formar enlaces cruzados con receptores de célula B. Además, las respuestas dependientes de célula T son posibles porque dichas células pueden ser cebadas para responder a péptidos derivados de la proteína. El acoplamiento accidental de un hapteno con una proteína causa las respuestas alérgicas mostradas por muchas personas al antibiótico penicilina, que reacciona con proteínas del hospedador para formar un hapteno acoplado que puede estimular una respuesta de anticuerpo (cap. 13).

9-4 Péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC de clase II propias sobre células B activan a las células T para que sinteticen moléculas unidas a membrana y secretadas que pueden activar a una célula B

El reconocimiento de los complejos péptido:MHC de clase II sobre células B estimula a las células T auxiliares para que sinteticen moléculas efectoras tanto unidas a la célula como secretadas que actúan de modo sinérgico en la activación de la célula B. Una molécula efectora de célula T en particular importante es el ligando CD40, miembro de la familia del TNF, que se une al receptor CD40 sobre células B. CD40 es un receptor de TNF, miembro de la familia de receptores de citocina (sección 8-26), y participa en la activación de fases importantes de la respuesta de la célula B, como la proliferación de dicha célula, el cambio de clase de inmunoglobulina y la hipermutación somática. La unión de CD40 al ligando CD40 ayuda



La célula T auxiliar se adhiere a la célula B y empieza a sintetizar IL-4 y ligando CD40

Reconocimiento específico entre una célula T y una célula B

La célula T auxiliar reorienta su citoesqueleto y su aparato secretor hacia la célula B

Tinción de talina

Se libera IL-4 y se confina al espacio entre la célula B y la célula T

Tinción de IL-4

Fig. 9-6. Cuando una célula T auxiliar encuentra una célula B de unión a antígeno, se polariza y secreta IL-4 y otras citocinas, así como el miembro de la familia del TNF asociado a la célula ligando CD40, en el punto de contacto entre una célula y otra. En el momento de la unión del antígeno sobre la célula B por medio de su receptor de célula T, la célula T auxiliar es inducida para expresar ligando CD40, que se une al CD40 sobre la célula B. La unión estrecha formada entre las células después de la unión específica de antígeno parece quedar sellada por un anillo de moléculas de adherencia; LFA-1 sobre la célula T interactúa con ICAM-1 sobre la célula B (panel superior). El citoesqueleto se polariza, como lo revela la reubicación de la proteína del citoesqueleto talina (teñida de rojo en el panel central derecho) en el punto de contacto entre una célula y otra, y el aparato secretor (el aparato de Golgi) es reorientado por el citoesqueleto hacia el punto de contacto con la célula B. Las citocinas se liberan en el punto de contacto (paneles inferiores). El panel inferior derecho muestra la IL-4 (teñida de verde) confinada al espacio entre la célula B y la célula T auxiliar. MTOC, centro organizador de microtúbulos. Fotografías cortesía de A. Kupfer.

a impulsar a la célula B en reposo hacia el ciclo celular y es esencial para las respuestas de célula B a antígenos dependientes del timo. También hace que la célula B incremente la expresión de moléculas coestimuladoras, en especial de las de la familia B7. Éstas proporcionan señales importantes que sostienen el crecimiento y la diferenciación de las células T, lo que aumenta la interacción mutua entre células T y células B.

Cuando las células B quedan expuestas a una mezcla de ligando CD40 sintetizado de manera artificial y citocina interleucina-4 (IL-4) *in vitro*, se estimula su proliferación. Las células T_H2 producen IL-4 cuando reconocen su ligando específico sobre la superficie de las células B, y se cree que la IL-4 y el ligando CD40 actúan de modo sinérgico para impulsar la expansión clonal de células B que precede a la producción de anticuerpos *in vivo*. La IL-4 es secretada de una manera polar por las células T_H2 y se enfoca en el sitio de contacto con la célula B (fig. 9-6), de modo que actúa de manera selectiva sobre la célula B diana específica de antígeno. Por lo tanto, la proliferación de células B es el resultado de una combinación de receptor de célula B y ligando CD40, junto con IL-4 y otras señales derivadas del contacto directo con la célula T. Algunas de estas señales de contacto adicionales se han elucidado recientemente. Involucran a miembros de la familia del TNF/receptor de TNF, entre ellos **CD30** y **ligando CD30** (ahora también llamado CD153), y 4-1BB (CD137) sobre células T con ligando 4-1BB sobre la célula B, así como homólogos de B7 y de CD28, incluso **B7-RP** e ICOS, respectivamente. La citocina soluble BAFF de la familia del TNF (sección 7-27) es secretada por células dendríticas y por macrófagos, y actúa como un factor de supervivencia para las células B en diferenciación. Después de varias rondas de proliferación, las células B pueden diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Otras dos citocinas, IL-5 e IL-6, ambas secretadas por células T auxiliares, contribuyen con estas etapas más tardías de la activación de células B.

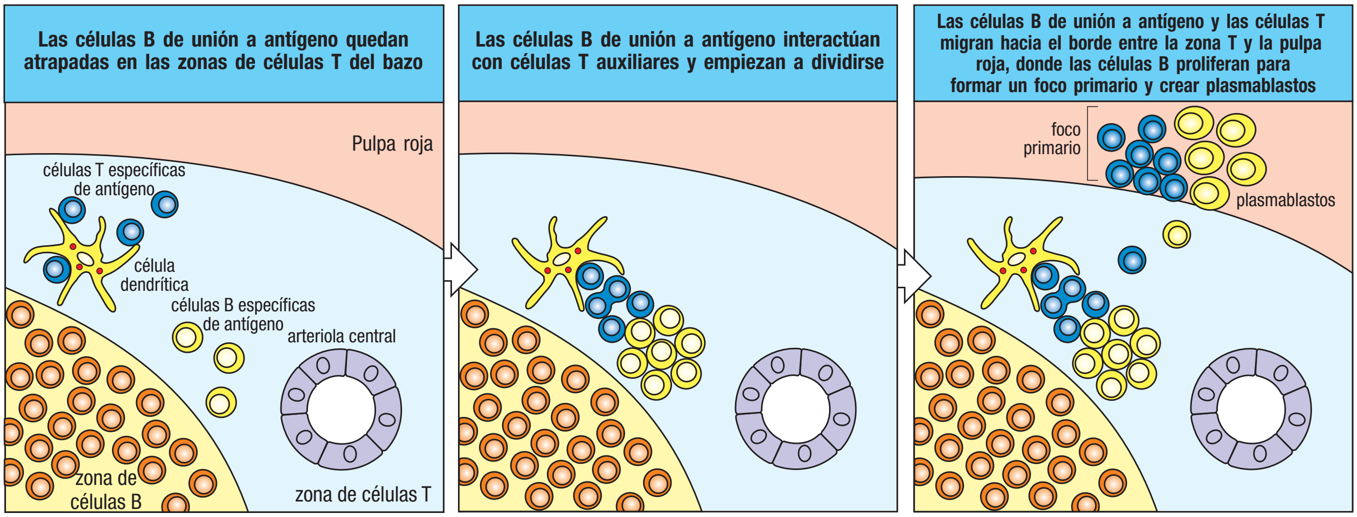
9-5 Las células B que se han unido a un antígeno mediante su receptor de célula B son atrapadas en las zonas de células T de tejidos linfoides secundarios

Una de las características más enigmáticas de la respuesta de anticuerpo es de qué modo una célula B logra encontrar una célula T con una especificidad de antígeno apropiada. Esta pregunta surge porque se calcula que la frecuencia de linfocitos indiferenciados específicos para cualquier antígeno dado es de 1 en 10 000 a 1 en 1 000 000. Por lo tanto, la probabilidad de un encuentro entre un linfocito T y un linfocito B que reconozcan el mismo antígeno debe ser entre 1 en 10^8 y 1 en 10^{12}. Otra dificultad es que las células T y las B en su mayor parte ocupan zonas bastante distintas en los tejidos linfoides periféricos (las **áreas de células T** y los **folículos linfoides primarios**, respectivamente) (figs. 1-18 a 1-20). Cuando células B indiferenciadas circulantes migran hacia estos tejidos a través de vénulas endoteliales altas, entran primero a las zonas de células T y por lo general se mueven con rapidez por la zona hacia el folículo primario. Al igual que con la activación de células T indiferenciadas, la respuesta a la pregunta planteada al principio del párrafo parece yacer en el atrapamiento específico de antígeno de células B circulantes.

Las células T indiferenciadas recirculantes quedan atrapadas con mucha eficiencia en la zona de células T de tejidos linfoides secundarios al reconocer su antígeno peptídico presentado sobre células dendríticas, donde se activan para lograr el estado de célula T auxiliar (cap. 8). Experimentos ingeniosos en los que se usaron ratones transgénicos para estos genes de inmunoglobulina reordenados han demostrado que las células B unidas a antígenos en la sangre o en los líquidos intracelulares quedan atrapadas en el borde de las zonas de células T y de células B del tejido linfoide periférico por medio de un mecanismo similar (fig. 9-7). Un encuentro con antígeno emite señales a una célula B indiferenciada para que active las moléculas de adherencia que porta sobre su superficie, de un modo similar a la activación que ocurre cuando una célula T indiferenciada encuentra su antígeno (fig. 8-18). Así, una vez que se han unido a un antígeno, las células B migrantes son detenidas por la activación de moléculas de adherencia, como LFA-1, y la ocupación de receptores de quimiocina, como CCR7, un receptor para CCL19 y CCL21. Las células B indiferenciadas circulantes pueden encontrar antígenos de agentes patógenos y unirse a ellos en el torrente sanguíneo, o como antígenos libres llevados hacia los tejidos linfoides mediante la linfa. Las células dendríticas también pueden presentar antígenos a las células B. Las células dendríticas pueden unirse de manera pasiva a algunos antígenos directamente y a otros en forma de complejos antígeno:anticuerpo. En esta capacidad, actúan como filtros que se asientan en tejidos linfoides y concentran antígenos que llegan desde un sitio de infección, de modo que incrementan las probabilidades de que una célula B encuentre su antígeno cognado.

El atrapamiento de células B portadoras de antígeno en los bordes de las zonas de células T proporciona una buena solución al problema de juntar las células B

Fig. 9-7. Las células B de unión a antígeno se reúnen con células T en el borde entre la zona de células T y la zona de células B en tejido linfoide secundario. En esta figura se muestra la activación de células B en el bazo. En el momento de la entrada al bazo desde la sangre mediante el seno marginal (que no se muestra), las células T y las células B indiferenciadas se dirigen a regiones diferentes (cap. 7). Si las células T encuentran su antígeno sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno, como una célula dendrítica, en la zona de células T, se activan y algunas se diferencian en células T auxiliares (panel izquierdo). Si células B específicas para el mismo antígeno lo encuentran, sea en la sangre, en líquidos hísticos o sobre la superficie de células dendríticas en los tejidos linfoides, son detenidas en la zona de células T, cerca del borde entre la zona T y la B, donde pueden encontrar células T auxiliares activadas específicas para el mismo antígeno. Esta interacción permite una proliferación inicial de células B (panel central). En el bazo, los linfocitos activados después migran hacia el borde de la zona de células T y la pulpa roja, donde siguen proliferando y donde las células B se diferencian en plasmablastos, lo que forma un denominado foco primario (panel derecho). En los ganglios linfáticos, el foco primario surge en los cordones medulares (fig. 9-9).


Las células B de unión a antígeno quedan atrapadas en las zonas de células T del bazo
Pulpa roja
células T específicas de antígeno
célula dendrítica
células B específicas de antígeno
arteriola central
zona de células B
zona de células T
Las células B de unión a antígeno interactúan con células T auxiliares y empiezan a dividirse
Las células B de unión a antígeno y las células T migran hacia el borde entre la zona T y la pulpa roja, donde las células B proliferan para formar un foco primario y crear plasmablastos
foco primario
plasmablastos

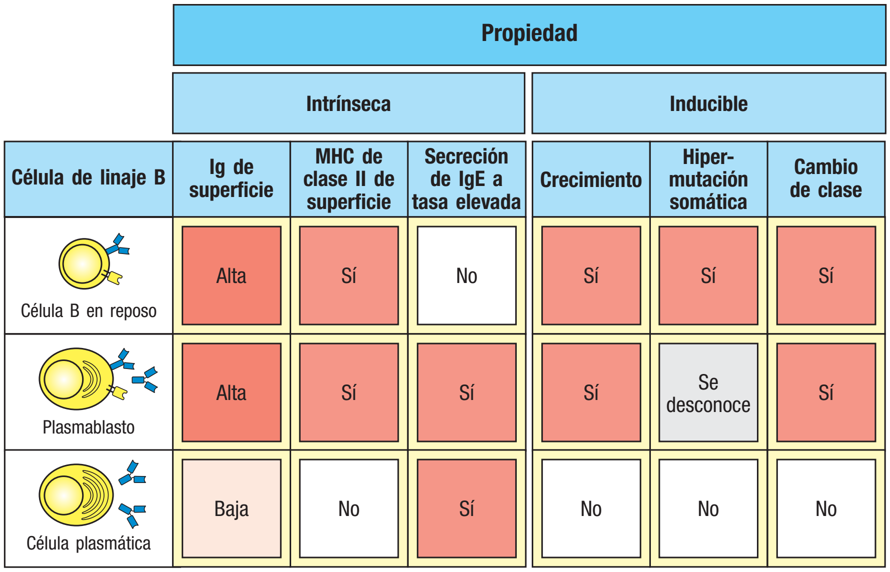
con sus células T auxiliares apropiadas. Lo más probable es que las células B que ya están en un folículo linfoide cuando encuentran un antígeno también migren hacia el borde entre las zonas T y B. De esta manera, las células que tienen un antígeno unido quedan atrapadas de modo selectivo, precisamente en el lugar correcto para maximizar su probabilidad de encontrar una célula T auxiliar que pueda activarlas. Las células B estimuladas por un antígeno que no interactúan con células T que reconocen el mismo antígeno mueren en el transcurso de 24 horas.

Después de su encuentro inicial, las células B y sus células T cognadas migran desde el borde entre las zonas T y B para continuar su proliferación y diferenciación. En el bazo se mueven hacia el borde de la zona T y la pulpa roja, donde establecen un **foco primario** de expansión clonal (fig. 9-7). En los ganglios linfáticos el foco primario está localizado en los cordones medulares, donde la linfa se drena hacia afuera del ganglio. Los focos primarios aparecen unos cinco días después de una infección o de una inmunización con un antígeno no encontrado previamente, lo que se correlaciona con el tiempo necesario para que las células T auxiliares se diferencien.

9-6 Las células plasmáticas secretoras de anticuerpos se diferencian a partir de células B activadas

Las células T y las B proliferan en el foco primario durante varios días, y esto constituye la primera fase de la respuesta inmunitaria humoral primaria. Algunas de estas células B en proliferación se diferencian en **plasmablastos** que sintetizan anticuerpos en el foco primario. Otras pueden migrar hacia el folículo linfoide y se diferencian más ahí antes de convertirse en células plasmáticas (véase más adelante). Los plasmablastos son células que han empezado a secretar anticuerpos, pero que aún se están dividiendo y todavía expresan muchas de las características de las células B activadas que permiten su interacción con las células T. Después de algunos días más, los plasmablastos dejan de dividirse y mueren o se diferencian más en células plasmáticas. La diferenciación de una célula B en una célula plasmática se acompaña de muchos cambios morfológicos que reflejan su compromiso con la producción de grandes cantidades de anticuerpos secretados. Algunas de las células plasmáticas permanecen en los órganos linfoides, donde su vida es breve, mientras que la mayor parte migra hacia la médula ósea donde continúa la producción de anticuerpos.

Las propiedades de las células B en reposo, de los plasmablastos y de las células plasmáticas se comparan en la figura 9-8. Los plasmablastos y las células plasmáticas tienen abundante citoplasma dominado por múltiples capas de retículo endoplásmico rugoso (fig. 1-23). El núcleo muestra un modelo característico de condensación de cromatina periférica, un aparato de Golgi perinuclear prominente es visible y las cisternas del retículo endoplásmico tienen un alto contenido de inmunoglobu-



	Propiedad					
	Intrínseca			Inducible		
Célula de linaje B	Ig de superficie	MHC de clase II de superficie	Secreción de IgE a tasa elevada	Crecimiento	Hipermutación somática	Cambio de clase
Célula B en reposo	Alta	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Plasmablasto	Alta	Sí	Sí	Sí	Se desconoce	Sí
Célula plasmática	Baja	No	Sí	No	No	No

Fig. 9-8. Las células plasmáticas secretan anticuerpos a una velocidad alta, pero ya no pueden responder a antígenos o a células T auxiliares. Las células B indiferenciadas en reposo tienen inmunoglobulina unida a membrana (generalmente IgM e IgD) y moléculas del MHC de clase II sobre su superficie. Sus genes V no portan mutaciones somáticas. Pueden captar un antígeno y presentarlo a células T auxiliares, que a continuación inducen a las células B para que proliferen, cambien el isotipo de la inmunoglobulina que están produciendo (cambio de clase o de isotipo) y experimenten hipermutación somática; de cualquier modo, las células B no secretan cantidades importantes de anticuerpos. Los plasmablastos tienen un fenotipo intermedio. Secretan anticuerpos, pero retienen una cantidad considerable de inmunoglobulina y de moléculas del MHC de clase II de superficie y, así, pueden continuar la captación y la presentación de antígenos a células T. Las células plasmáticas son células B con diferenciación terminal que secretan anticuerpos. Ya no pueden interactuar con células T auxiliares porque tienen concentraciones muy bajas de inmunoglobulina de superficie y carecen de moléculas del MHC de clase II, aunque por lo general ya han experimentado cambio de clase e hipermutación somática. Las células plasmáticas también han perdido la capacidad para cambiar la clase de su anticuerpo o para experimentar hipermutación somática.

lina, que en una célula plasmática constituye del 10 al 20% de las proteínas que se sintetizan. Aunque los plasmablastos aún expresan moléculas coestimuladoras B7 y moléculas del MHC de clase II, las células plasmáticas no lo hacen. Así, las células plasmáticas ya no pueden presentar antígenos a células T auxiliares, aunque estas células T aún pueden proporcionar importantes señales para la diferenciación y la supervivencia de células plasmáticas, como IL-6 y ligando CD40. Los plasmablastos expresan inmunoglobulina de superficie, que se expresa sobre células plasmáticas sólo en concentraciones bajas. Aun así, estas cifras bajas de inmunoglobulinas de superficie pueden ser importantes desde el punto de vista fisiológico, porque evidencias recientes sugieren que la supervivencia de las células plasmáticas tal vez esté determinada en parte por su capacidad para seguir uniéndose a antígenos. El lapso de vida de las células plasmáticas es muy variable. Algunas sólo sobreviven días a semanas después de su diferenciación final, mientras que la vida de otras es muy prolongada, lo cual explica la persistencia de las respuestas de anticuerpo.

9-7 La segunda fase de una respuesta inmunitaria de células B primaria ocurre cuando las células B activadas migran hacia folículos y proliferan para formar centros germinales

Algunas de las células B que proliferan en etapas tempranas de la respuesta inmunitaria toman una vía más tortuosa antes de convertirse en células plasmáticas. Junto con sus células T relacionadas, migran hacia un folículo linfoide primario (fig. 9-9), donde siguen proliferando y finalmente forman un **centro germinal** (fig. 9-10). Los folículos primarios están presentes en ganglios linfáticos no estimulados en ausencia de infección y contienen células B en reposo agrupadas alrededor de una red densa de prolongaciones que se extienden desde un tipo de célula especializado, la **célula dendrítica folicular (FDC)**. Las células de este tipo atraen células B tanto indiferenciadas como activadas hacia los folículos al secretar la quimiocina CXCL13, que es reconocida por el receptor CXCR5 sobre células B (sección 7-25).

No está claro si las células que siembran un centro germinal provienen de células inicialmente activadas en el borde entre las zonas T y B o de células que surgen más tarde en focos primarios, o de ambas fuentes. Los centros germinales están compuestos principalmente de células B en proliferación, pero las células T específicas de antígeno constituyen cerca del 10% de los linfocitos de centro germinal, y proporcionan ayuda indispensable a las células B. El centro germinal es en esencia una isla de división celular que se establece en medio de un mar de células B en reposo en los folículos primarios. Las células B de centro germinal en proliferación desplazan a las células B en reposo hacia la periferia del folículo, lo que forma la **zona del manto** de células en reposo alrededor del centro. Un folículo que contiene un centro germinal se conoce como **folículo secundario** (fig. 9-9). El centro germinal aumenta de tamaño conforme procede la respuesta inmunitaria; luego disminuye de tamaño y finalmente desaparece cuando se elimina la infección. Los centros germinales están presentes durante aproximadamente tres a cuatro semanas después de la exposición inicial al antígeno.

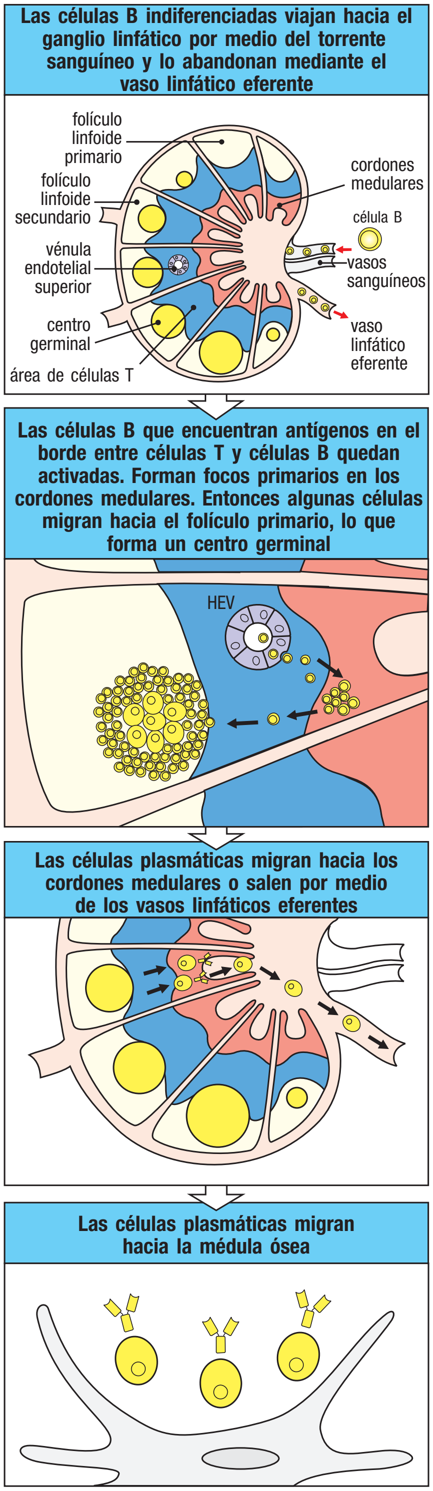
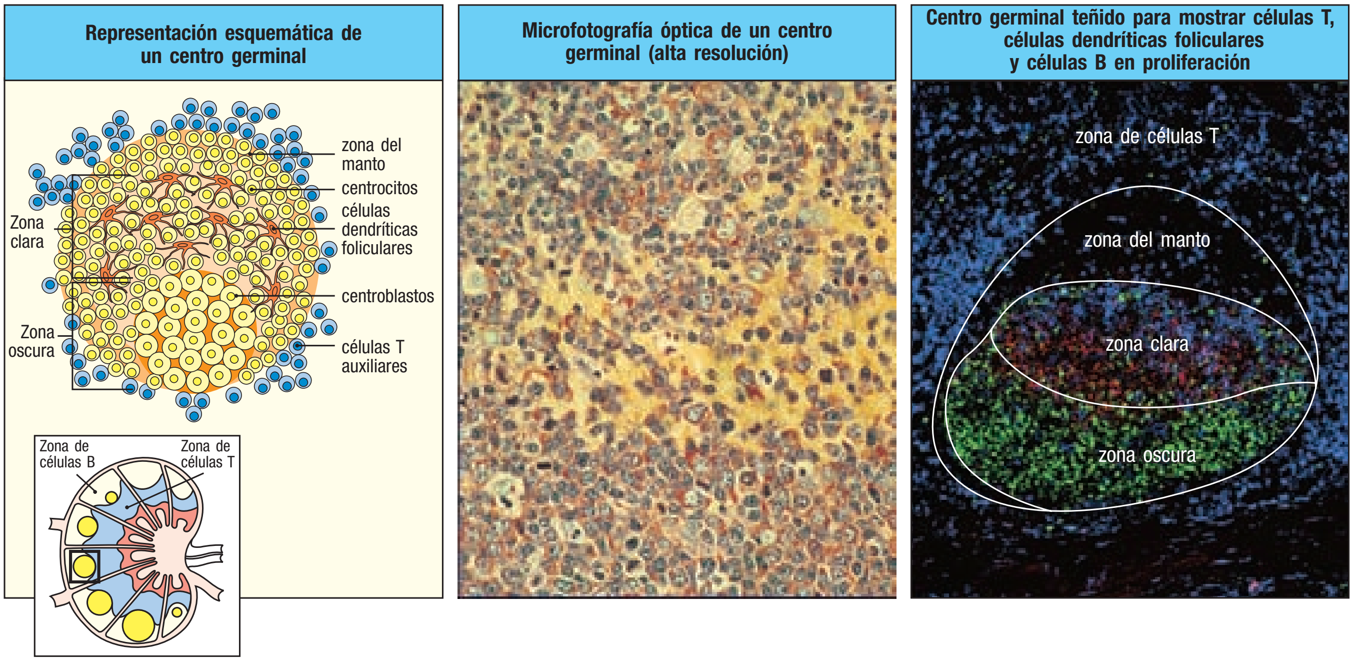

Las células B indiferenciadas viajan hacia el ganglio linfático por medio del torrente sanguíneo y lo abandonan mediante el vaso linfático eferente
folículo linfoide primario
folículo linfoide secundario
vénula endotelial superior
centro germinal
área de células T
cordones medulares
célula B
vasos sanguíneos
vaso linfático eferente
Las células B que encuentran antígenos en el borde entre células T y células B quedan activadas. Forman focos primarios en los cordones medulares. Entonces algunas células migran hacia el folículo primario, lo que forma un centro germinal
HEV
Las células plasmáticas migran hacia los cordones medulares o salen por medio de los vasos linfáticos eferentes
Las células plasmáticas migran hacia la médula ósea

Fig. 9-9. Las células B activadas forman centros germinales en folículos linfoides. Aquí se muestra la activación de células B en un ganglio linfático. Panel superior: las células B circulantes indiferenciadas entran a los ganglios linfáticos desde la sangre por medio de vénulas endoteliales superiores; si no encuentran un antígeno, salen por el vaso linfático eferente. Segundo panel: si las células B específicas de antígeno encuentran tanto su antígeno como células T auxiliares activadas específicas para el mismo antígeno, se activan. Algunas células B activadas en el borde de células T y de células B forman un foco primario en los cordones medulares, mientras que otras migran para formar un centro germinal dentro de un folículo primario. Los centros germinales son sitios de proliferación y de diferenciación rápidas de células B. Los folículos en los cuales se han formado centros germinales se conocen como folículos secundarios. Dentro del centro germinal, las células B empiezan su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o en células B de memoria. Tercer y cuarto paneles: las células plasmáticas salen del centro germinal y migran hacia los cordones medulares o abandonan del todo el ganglio linfático mediante los vasos linfáticos eferentes y migran hacia la médula ósea.

Los eventos tempranos en el foco primario llevan a la secreción expedita de anticuerpos específicos que protegen de inmediato al individuo infectado. Por otra parte, la reacción del centro germinal proporciona una respuesta más tardía y eficaz, en caso de que el agente patógeno establezca una infección crónica o el huésped vuelva a adquirir la infección. Con este fin, las células B pasan por varias modificaciones importantes en el centro germinal. Éstas son la hipermutación somática, que altera las regiones V de los genes de inmunoglobulina y permite que ocurra un proceso llamado maduración de la afinidad (que selecciona la supervivencia de células B mutadas con alta afinidad por el antígeno), y el cambio de clase, que permite que estas células B seleccionadas expresen diversas funciones efectoras en la forma de anticuerpos de diferentes clases. Las células B seleccionadas se diferenciarán en células B de memoria, cuya función se describe en el capítulo 10, o en células plasmáticas, las cuales empezarán a secretar anticuerpos de mayor afinidad y de clase cambiada durante la última parte de la respuesta inmunitaria primaria.

El centro germinal es un sitio de proliferación celular intensa; las células B se dividen cada 6 a 8 h. Al principio, estas células B en proliferación rápida reducen de manera notoria su expresión de inmunoglobulina de superficie, en particular de IgD. Estas células B se denominan **centroblastos**. Con el tiempo, se reduce la velocidad de división de algunas células B y éstas empiezan a expresar concentraciones más altas de inmunoglobulinas de superficie. Dichas células se denominan **centrocitos** y probablemente surgen de los centroblastos. Estos al principio proliferan en la zona oscura del centro germinal (fig. 9-10), así llamada porque las células en proliferación están densamente empaquetadas. Con el desarrollo adicional, las células B empiezan a llenar la zona clara del centro germinal, un área del folículo que tiene más células dendríticas foliculares y en la cual las células están menos empaquetadas de forma más laxa. Originalmente se creyó que sólo los centroblastos ubicados en la zona oscura proliferaban, mientras que los centrocitos en la zona clara no se dividían. De hecho, esto quizá sea cierto en los centros germinales crónicos que se encuentran en amígdalas inflamadas que se han extirpado por medios quirúrgicos. Sin embargo, en centros germinales recién formados en ratones, la proliferación puede ocurrir en las zonas tanto clara como oscura y las células proliferativas en la zona oscura pueden expresar cantidades moderadas de inmunoglobulina sobre su superficie. Las células dendríticas foliculares, que originalmente fueron más prominentes en la zona clara, parecen reaccionar a la formación del centro germinal, y sus prolongaciones dendríticas se hacen más evidentes en todo el centro germinal conforme se desarrolla. El resultado es que un centro germinal maduro 15 días después de una inmuniza-

Fig. 9-10. Los centros germinales se forman cuando células B activadas entran a folículos linfoides. El centro germinal es un microambiente especializado en el cual ocurren la proliferación de células B, la hipermutación somática y la selección por fuerza de unión a antígeno. Centroblastos estrechamente empaquetados forman la llamada "zona oscura" del centro germinal, como puede observarse en la parte inferior de la microfotografía en el centro, que muestra una imagen de alta resolución de un corte a través de un centro germinal amigdalino de ser humano. En la microfotografía de la derecha se muestra una imagen de menor resolución de un centro germinal amigdalino; las células B se encuentran en las zonas oscura, clara y del manto. Las células en proliferación están teñidas de color verde en el antígeno Ki67, que se expresa en los núcleos de células en división, lo cual revela los centroblastos en la zona oscura. La red densa de células dendríticas foliculares, teñida de color rojo, ocupa principalmente la zona clara. Las células ubicadas en la zona clara también están proliferando, aunque en menor grado, en casi todos los centros germinales. Las células B recirculantes pequeñas ocupan la zona del manto y el borde del folículo de células B. Grandes masas de células T CD4, teñidas de color azul, pueden observarse en las zonas de células T, que separan los folículos. También grandes cantidades de células T en la zona clara del centro germinal. La tinción de CD4 en la zona oscura se relaciona principalmente con fagocitos positivos para CD4. Fotografías cortesía de I. MacLennan.


Representación esquemática de un centro germinal

Microfotografía óptica de un centro germinal (alta resolución)

Centro germinal teñido para mostrar células T, células dendríticas foliculares y células B en proliferación

ción se asemeja más a una zona clara, con pocas de las características clásicas de la zona oscura. Esta perspectiva de la evolución del centro germinal puede ayudar a explicar de qué manera se seleccionan las células B con alta afinidad por el antígeno estimulador, como se comenta a continuación.

9-8 Las células B del centro germinal experimentan hipermutación somática de la región V y se seleccionan las células con mutaciones que mejoran la afinidad por el antígeno

En las secciones 4-17 y 4-18 se describió lo que se sabe acerca del mecanismo molecular de la hipermutación somática como uno de los mecanismos secundarios para generar mayor diversidad entre anticuerpos. Aquí se describen las señales que inician la hipermutación y las consecuencias biológicas de la mutación en células B activadas. En circunstancias normales, la hipermutación somática se restringe a células B que están proliferando en centros germinales. No obstante, estudios *in vitro* han mostrado que las células B pueden ser inducidas para experimentar hipermutación fuera de los centros germinales cuando sus receptores de célula B están unidos de modo cruzado y reciben ayuda, incluyendo citocinas y estimulación por ligando CD40, de células T activadas.

Al contrario de los mecanismos primarios de diversificación de inmunoglobulinas (secciones 4-1 a 4-6), que generan células B con receptores de célula B que difieren de manera radical, la hipermutación somática tiene el potencial de crear una serie de clonas de células B relacionadas que difieren sutilmente en su especificidad y afinidad por antígeno. Esto se debe a que la hipermutación somática por lo general involucra mutaciones puntuales individuales que sólo cambian un aminoácido. Los genes de la región V de la inmunoglobulina acumulan mutaciones a una velocidad de alrededor de un cambio de par de bases por cada 10^3 pares de bases por división celular. La velocidad de mutación en el resto del DNA es mucho más baja: aproximadamente un cambio de un par de bases por cada 10^{10} pares de bases por división celular. Estas mutaciones también afectan a parte del DNA que flanquea al gen V reordenado, pero generalmente no se extienden hacia los exones de la región C. Por lo tanto, las mutaciones puntuales aleatorias se dirigen de cierta forma a los genes V reordenados en una célula B. Puesto que cada uno de los genes de la región V de cadena pesada y de cadena ligera es codificado por alrededor de 360 pares de bases, y aproximadamente tres de cada cuatro cambios de base da por resultado un cambio de aminoácido, cada segunda célula B adquirirá una mutación en su receptor en cada división.

Las mutaciones puntuales se acumulan de forma escalonada a medida que los descendientes de una célula B individual (clonas de célula B) proliferan en el centro germinal. Las mutaciones pueden afectar la capacidad de una célula B para unirse a un antígeno y por lo tanto influirán sobre el destino de la célula B en el centro germinal (fig. 9-11). Casi todas las mutaciones tienen repercusiones negativas sobre la capacidad del receptor de célula B para unirse al antígeno original, sea al evitar la producción de una molécula de inmunoglobulina plegada de manera correcta o al cambiar las regiones determinantes de complementariedad de tal modo que la unión al antígeno se reduce o se suprime. Esas mutaciones son desastrosas para las células que las albergan; estas células se eliminan por medio de apoptosis, puesto que ya no pueden producir un receptor de célula B funcional o porque son incapaces de competir con células hermanas que se unen al antígeno con mayor fuerza. Una mutación deletérea es un evento frecuente y los centros germinales están llenos de células B apoptósicas que son fagocitadas con rapidez por los macrófagos, lo que da lugar a los **macrófagos de cuerpo tingible** característicos, que contienen restos nucleares que adquieren una coloración oscura en su citoplasma y que son una característica histológica de los centros germinales reconocida desde hace mucho tiempo.

Con menos frecuencia, las mutaciones mejoran la afinidad de un receptor de célula B por el antígeno. Las células que albergan estas mutaciones se seleccionan y se expanden con eficiencia. Aún no está claro si la expansión se debe a la prevención de la muerte o al incremento de la división celulares, o a ambos. En uno u otro caso está claro que la selección es creciente. Después de cada ronda de

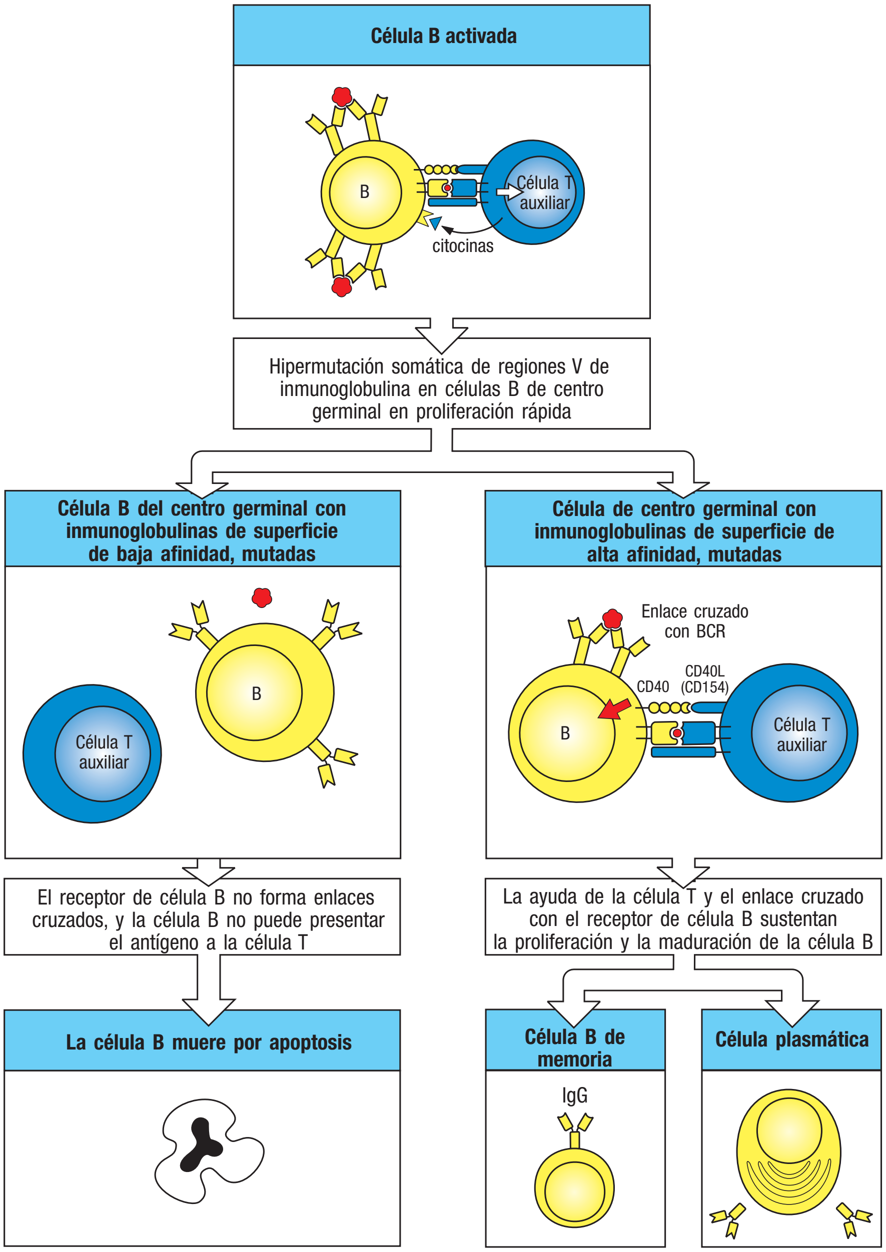

Célula B activada
B
Célula T auxiliar
citocinas
Hipermutación somática de regiones V de inmunoglobulina en células B de centro germinal en proliferación rápida
Célula B del centro germinal con inmunoglobulinas de superficie de baja afinidad, mutadas
B
Célula T auxiliar
Célula de centro germinal con inmunoglobulinas de superficie de alta afinidad, mutadas
Enlace cruzado con BCR
CD40L (CD154)
CD40
B
Célula T auxiliar
El receptor de célula B no forma enlaces cruzados, y la célula B no puede presentar el antígeno a la célula T
La ayuda de la célula T y el enlace cruzado con el receptor de célula B sustentan la proliferación y la maduración de la célula B
La célula B muere por apoptosis
Célula B de memoria
IgG
Célula plasmática

Fig. 9-11. Las células B activadas pasan por rondas de mutación y de selección de mutantes de mayor afinidad en el centro germinal, lo que origina células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células B de memoria, ambas de alta afinidad. Las células B se activan primero fuera de folículos por la combinación de antígeno y células T (panel superior). Migran hacia centros germinales (que no se muestran), donde ocurren los eventos restantes. La hipermutación somática puede dar por resultado reemplazos de aminoácido(s) en regiones V de inmunoglobulina que afectan el destino de la célula B. Las mutaciones que originan un receptor de célula B (BCR) de más baja afinidad por el antígeno (paneles izquierdos) evitarán que la célula B sea activada con tanta eficiencia, porque se reducen tanto la formación de enlaces cruzados de receptor de célula B como la capacidad de la célula B para presentar antígenos peptídicos a células T. Esto hace que la célula B muera por apoptosis. De esta manera, las células de baja afinidad se purgan del centro germinal. Casi todas las mutaciones son negativas o neutras (que no se muestran) y por lo tanto el centro germinal es un sitio de muerte masiva, así como de proliferación, de células B. No obstante, algunas mutaciones mejoran la capacidad del receptor de célula B para unirse al antígeno. Esto aumenta la probabilidad de que la célula B interactúe con células T y, así, de que prolifere y sobreviva (paneles derechos).
Las células que sobreviven pasan por ciclos repetidos de mutación y de selección durante los cuales parte de la progenie de células B se diferencian en células B de memoria o en células plasmáticas (paneles inferiores derechos) y salen del centro germinal. Se desconocen las señales que controlan estas decisiones de diferenciación.

mutación, una célula B empieza a expresar el nuevo receptor, lo cual determina el destino de la célula, sea favorable o desfavorable. Si es favorable, la célula pasa por otra ronda de división y mutación, y el proceso de expresión y selección se repite. Así, la afinidad y la especificidad de las células B seleccionadas de modo positivo se refinan de manera continua durante la respuesta de centro germinal, el proceso conocido como **maduración de la afinidad**. El hecho de que tanto los centroblastos como los centrocitos proliferan y pueden expresar inmunoglobulina explica de qué modo la mutación y la selección positiva pueden tener lugar de manera simultánea en todo el centro germinal sin la necesidad de migración de ida y vuelta entre las zonas oscura y clara.

Las evidencias de selección positiva y de selección negativa se observan en el modelo de hipermutaciones somáticas en las regiones V de células B que han sobrevivido al paso por el centro germinal (sección 4-18). La existencia de selección negativa se muestra por la escasez relativa de reemplazos de aminoácidos en las regiones estructurales, lo que refleja la pérdida de células mutadas en cualquiera de los muchos residuos que son cruciales para el plegamiento de la región

V de la inmunoglobulina. La selección negativa es una fuerza importante en el centro germinal, que con mayor probabilidad elimina a más de una de cada dos células. De no ser por la considerable selección negativa, las células B que se dividen tres a cuatro veces al día en un centro germinal único pronto crearían suficiente progenie como para abrumar todo el organismo; en 10 días podrían crearse más de mil millones de células en un centro germinal único. En cambio, un centro germinal en realidad contiene algunos miles de células B como máximo.

Por otra parte, la marca de la selección positiva es una acumulación de muchos reemplazos de aminoácidos en las regiones determinantes de complementariedad (fig. 4-25). La consecuencia de estos ciclos de proliferación, mutación y selección, todo lo cual sucede dentro del centro germinal, es que la afinidad promedio de la población de células B que muestran respuesta, por su antígeno, aumenta con el tiempo, lo que explica en su mayor parte el fenómeno observado de maduración de la afinidad de la respuesta de anticuerpo. El proceso de selección puede ser bastante riguroso: aunque de 50 a 100 células B pueden sembrar el centro germinal, casi todas ellas lo abandonan sin progenie, y para el momento en que el centro germinal alcanza un tamaño máximo, típicamente está compuesto de los descendientes de sólo una o algunas células B.

9-9 El cambio de clase en respuestas de anticuerpos dependientes del timo requiere la expresión de ligando CD40 por la célula T auxiliar y es dirigido por citocinas

Los anticuerpos son notorios no sólo por la diversidad de sus sitios de unión a antígenos, sino también por su versatilidad como moléculas efectoras. La especificidad de una respuesta de anticuerpo está determinada por el sitio de unión al antígeno, que consta de los dos dominios V variables, V_H y V_L. Por otra parte, la acción efectora del anticuerpo está determinada por el isotipo de su región C de cadena pesada (sección 3-1). Un dominio V de cadena pesada dado puede asociarse con la región C de cualquier isotipo mediante el proceso de cambio de clase (sección 4-20) que ocurre después de que las células B se activan en las zonas de células T de órganos linfoides y pueden continuar en los focos primarios y en una proporción de las células en el centro germinal. Más adelante en este capítulo se describirá la forma en que los anticuerpos de cada clase contribuyen con la eliminación de agentes patógenos. Los reordenamientos de DNA que subyacen el cambio de clase y confieren esta diversidad funcional sobre la respuesta inmunitaria humoral están dirigidos por citocinas, en especial las liberadas por células T CD4 efectoras.

Todas las células B indiferenciadas expresan IgM e IgD de superficie celular, e IgM es el primer anticuerpo secretado (sección 4-15), pero constituye menos de 10% de la inmunoglobulina que se encuentra en el plasma; la IgG es la más abundante. Por lo tanto, gran parte del anticuerpo en el plasma ha sido producido por células B que han experimentado cambio de clase. Pocos anticuerpos IgD se producen en un momento dado, de manera que las etapas tempranas de la respuesta de anticuerpo están dominadas por anticuerpos IgM. Más tarde, IgG e IgA son las clases de anticuerpos predominantes; IgE contribuye con una parte pequeña, pero importante desde el punto de vista biológico, de la respuesta. El predominio general de IgG también se debe en parte a su tiempo de vida más prolongado en el plasma (fig. 4-16).

Inmunodeficiencia hiper-IgM ligada al cromosoma X

Las interacciones productivas entre las células B y las células T auxiliares son esenciales para que ocurra el cambio de clase. Esto se demuestra por personas que tienen una deficiencia genética del ligando CD40, necesario para estas interacciones. El cambio de clase está muy reducido en esos sujetos y tienen concentraciones anormalmente altas de IgM en el plasma. Así, esta enfermedad se conoce como **síndrome de hiper-IgM**. A pesar de la ausencia del ligando CD40, estas personas producen anticuerpos IgM en respuesta a antígenos dependientes del timo, lo que indica que en la respuesta de células B, las interacciones CD40L-CD40 son más importantes para permitir una respuesta inmunitaria sostenida que incluye cambio de clase. Otros defectos que interfieren con el cambio de cla-

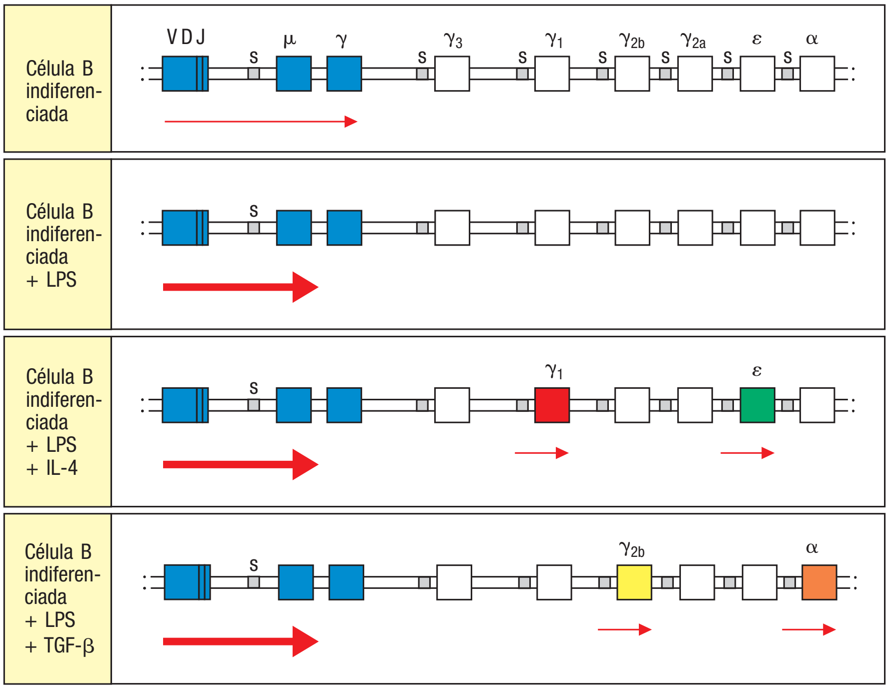

Célula B indiferenciada
VDJ
μ
γ
γ3
γ1
γ2b
γ2a
ε
α
S
Célula B indiferenciada + LPS
S
Célula B indiferenciada + LPS + IL-4
S
γ1
ε
Célula B indiferenciada + LPS + TGF-β
S
γ2b
α

Fig. 9-12. El cambio de clase es precedido por la activación de la transcripción de genes de la región C de cadena pesada. Las células B indiferenciadas en reposo transcriben los genes de los isotipos μ y δ de cadena pesada a una velocidad baja, lo que origina IgM e IgD de superficie. El lipopolisacárido (LPS) bacteriano, que puede activar células B de manera independiente de antígeno, induce la secreción de IgM. No obstante, en presencia de IL-4, Cγ1 y Cε se transcriben a una velocidad baja, lo que presagia cambios a la producción de IgG1 e IgE. Las transcripciones se originan antes del extremo 5′ de la región hacia la cual ocurre el cambio, y no codifican proteínas. De modo similar, el TGF-β da lugar a transcripciones $C_{\gamma 2b}$ y C_{α} e impulsa el cambio hacia IgG2b e IgA. Se desconoce lo que determina cuál de los dos genes C de cadena pesada activados por transcripción experimenta cambio. Las flechas de color rojo indican transcripción. La figura muestra el cambio de clase en el ratón.

se, como una deficiencia de CD40 o de la enzima desaminasa de citidina inducida por activación (AID), que es esencial para el proceso de recombinación de cambio de clase, también origina formas de síndrome de hiper-IgM (cap. 12). Gran parte de la IgM en dicho síndrome puede ser inducida por antígenos independientes del timo sobre los agentes patógenos que infectan de modo crónico a estos pacientes, quienes sufren inmunodeficiencia humoral grave. El mecanismo de cambio de clase y las regiones de cambio entre las cuales ocurre recombinación para translocar la región V reordenada enfrente de diferentes regiones C se comentan en forma detallada en la sección 4-20. No obstante, la selección de una región C como diana para el proceso de recombinación no es aleatoria, sino que está regulada por citocinas producidas por células T auxiliares y por otras células durante la respuesta inmunitaria. La mayor parte de lo que se sabe acerca de la regulación del cambio de clase por células T auxiliares proviene de experimentos *in vitro* en los cuales células B de ratón se exponen a diversos estímulos inespecíficos, como lipopolisacárido (LPS) bacteriano, junto con citocinas purificadas (fig. 9-12). Estos experimentos muestran que diferentes citocinas inducen de preferencia el cambio a isotipos diferentes. En el ratón, IL-4 induce predilectamente el cambio hacia IgG1 ($C\gamma_1$) e IgE (Cε), mientras que el factor transformador de crecimiento (TGF)-β induce el cambio hacia IgG2b ($C\gamma_{2b}$) e IgA (Cα). Las células T_H2 sintetizan estas dos citocinas e IL-5, que promueve la secreción de IgA por células que ya han experimentado un cambio. Si bien las células T_H1 son iniciadores relativamente pobres de respuestas de anticuerpo, participan en el cambio de clase al liberar interferón (IFN)-γ, que induce de manera preferente el cambio hacia IgG2a e IgG3. La función de las citocinas en la dirección de las células B para generar los diferentes isotipos de anticuerpos se resume en la figura 9-13. Ese mecanismo dirigido recibe apoyo por la observación de que células B individuales con frecuencia experimentan cambio hacia el mismo gen C en ambos cromosomas, aun cuando la cadena pesada del anticuerpo sólo se expresa a partir de un solo cromosoma.

Las citocinas inducen cambio de clase en parte al estimular la producción de transcripciones de RNA a partir de los sitios de recombinación de cambio que yacen en posición 5′ a cada gen C de cadena pesada (fig. 9-12). Cuando células B activadas quedan expuestas a IL-4, por ejemplo, la transcripción desde un sitio ubicado en flujo ascendente de las regiones de cambio de $C\gamma_1$ y Cε puede detectarse uno o dos días antes de que ocurra el cambio. Es interesante que cada una

Fig. 9-13. Diferentes citocinas inducen el cambio a distintas clases de anticuerpos. Las citocinas individuales inducen la producción de ciertas clases de anticuerpos (violeta) o la inhiben (rojo). Gran parte del efecto inhibidor probablemente dependa del cambio dirigido hacia una clase diferente. Estos datos provienen de experimentos con células de ratón.

	Función de las citocinas en la regulación de la expresión de clases de anticuerpo						
Citocinas	**IgM**	**IgG3**	**IgG1**	**IgG2b**	**IgG2a**	**IgE**	**IgA**
IL-4	Inhibe	Inhibe	Induce		Inhibe	Induce	
IL-5							Aumenta la producción
IFN-γ	Inhibe	Induce	Inhibe		Induce	Inhibe	
TGF-β	Inhibe	Inhibe		Induce			Induce

de las citocinas que inducen cambios parece inducir la transcripción de las regiones de cambio de dos genes C de cadena pesada diferentes, pero sólo ocurre recombinación específica en uno u otro. Así, las células T auxiliares regulan la producción de anticuerpos por parte de las células B y el isotipo de cadena pesada que determina la función efectora del anticuerpo.

9-10 La ligadura del receptor de célula B y CD40, junto con contacto directo con células T, se requieren para sostener células B de centro germinal

Las células B de centro germinal tienden en forma inherente a morir y para sobrevivir deben recibir señales específicas. Originalmente se descubrió *in vitro* que las células de centro germinal podían mantenerse vivas al producir de manera simultánea enlaces cruzados entre sus receptores de célula B y ligar su CD40 de superficie celular. *In vivo,* estas señales son suministradas por antígenos y células T, respectivamente. También se requieren otras señales para la supervivencia, que se suministran por contacto directo con células T. La naturaleza de estas señales aún no es clara, pero podrían incluir ICOS y B7-RP (sección 9-4) y otros miembros de la familia del TNF/receptor de TNF.

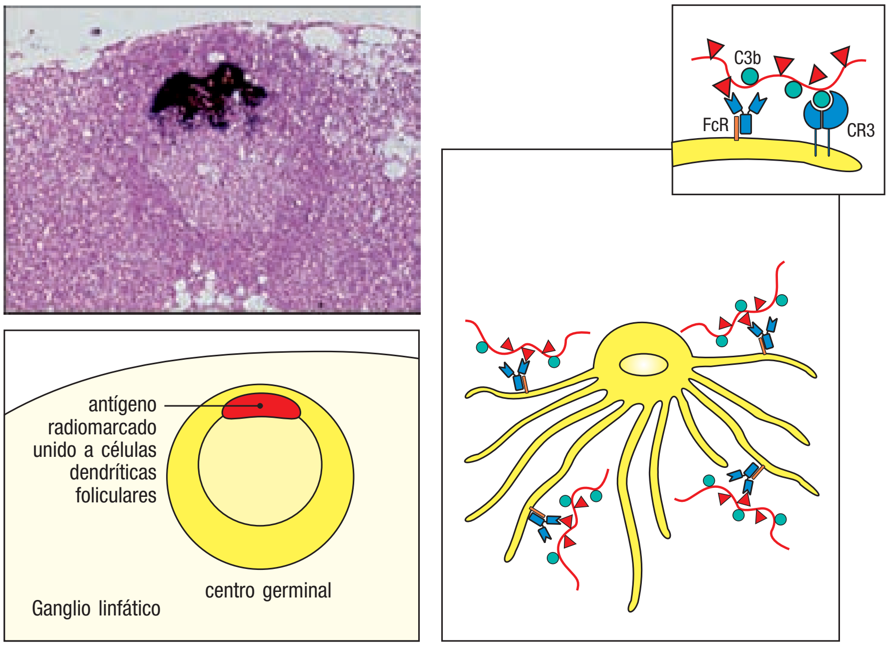

C3b
FcR
CR3
antígeno radiomarcado unido a células dendríticas foliculares
centro germinal
Ganglio linfático

Fig. 9-14. Los complejos inmunitarios se unen a la superficie de células dendríticas foliculares. El antígeno radiomarcado se localiza en folículos linfoides de ganglios linfáticos de drenaje, donde persisten (véanse la microfotografía óptica y la representación esquemática abajo, que muestran un centro germinal en un ganglio linfático). Tres días antes se inyectó antígeno radiomarcado y su localización en el centro germinal se muestra por la coloración oscura intensa. El antígeno está en forma de complejos antígeno:anticuerpo:complemento unidos a receptores Fc y de complemento sobre la superficie de la célula dendrítica folicular, como se describe en forma esquemática para complejos inmunitarios unidos a receptores tanto Fc como CR3 en el panel derecho y en el inserto. Estos complejos no se internalizan. El antígeno puede persistir en esta forma periodos prolongados. Fotografía cortesía de J. Tew.

La fuente de antígenos en el centro germinal ha sido motivo de ciertas controversias. El antígeno puede quedar atrapado y ser almacenado durante periodos prolongados en forma de complejos inmunitarios sobre células dendríticas foliculares (figs. 9-14 y 9-15) y, por tanto, se supuso que éste era el antígeno que sustentaba la proliferación de células B de centro germinal. Aun cuando esto puede ser cierto en determinadas circunstancias, ahora hay evidencias de que no se requiere de un antígeno sobre las células dendríticas foliculares para sostener una respuesta de centro germinal normal. De hecho, se desconoce la función del depósito de antígenos sobre estas células, aunque una función podría ser mantener células plasmáticas de vida prolongada. Entonces, ¿de dónde viene el antígeno que mantiene al centro germinal? En circunstancias normales lo más probable es que los agentes patógenos vivos sigan proporcionando antígenos hasta que son eliminados por medio de la respuesta inmunitaria, después de lo cual el centro germinal se deteriora. Las inmunizaciones con antígenos proteínicos por lo general se administran en una forma que libera con lentitud el antígeno con el tiempo, lo cual imita la situación de los agentes patógenos vivos. De hecho, es difícil estimular la formación del centro germinal mediante inmunización sin un agente patógeno vivo en replicación o una liberación sostenida de antígeno en adyuvante (apéndice I, sección A-4).

No se entiende por completo de qué modo las diversas señales que mantienen al centro germinal ejercen sus efectos sobre las células B. Las señales combinadas del receptor de célula B y CD40 parecen incrementar la expresión de una proteína llamada Bcl-X_L, un familiar de Bcl-2, que promueve la supervivencia de la célula B al inhibir la apoptosis (sección 6-26). Tal vez haya muchas otras señales promotoras de la diferenciación de células B por descubrir.

9-11 Las células B de centro germinal se diferencian en células plasmáticas o en células de memoria

El propósito de la reacción del centro germinal es aumentar la última parte de la respuesta inmunitaria primaria. Las células B de centro germinal se diferencian primero en plasmablastos, etapa en la cual sufren hipermutación somática y algunas también pueden experimentar cambio de clase. Después, algunas se diferencian en células plasmáticas bajo el control de una proteína reguladora, **BLIMP-1** (proteína de maduración inducida por linfocitos B 1). Éste es un represor de la transcripción en células B que desactiva genes necesarios para la proliferación de células B en el centro germinal y para el cambio de clase y la maduración de la afinidad. Las células B en las cuales se induce la BLIMP-1 se convierten en células plasmáticas y dejan de proliferar, incrementan las síntesis y la secreción de inmunoglobulinas y cambian sus propiedades de superficie celular. Esto involucra la regulación descendente del receptor de quimiocina CXCR5, que reconoce a CXCL13 (sección 9-7), y la regulación ascendente de integrinas CXCR4 y α_4:β_1, de manera que las células plasmáticas ahora pueden abandonar los centros germinales y dirigirse hacia tejidos periféricos. Algunas células plasmáticas de centros

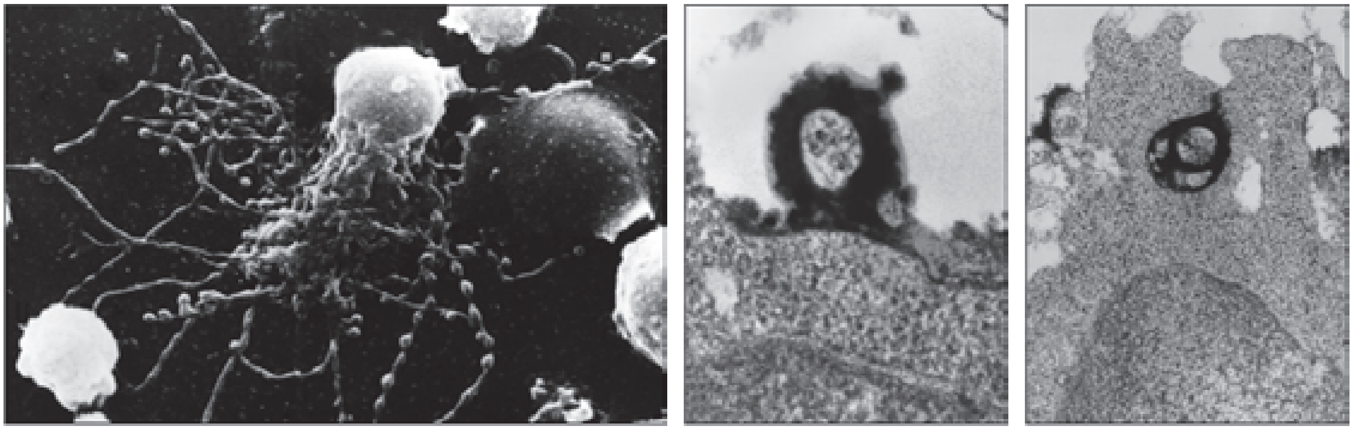


Fig. 9-15. Los complejos inmunitarios unidos a células dendríticas foliculares forman iccosomas, que se liberan y pueden ser captados por células B en el centro germinal. Las células dendríticas foliculares tienen un cuerpo celular notorio y numerosas prolongaciones dendríticas. Los complejos inmunitarios, unidos a receptores del complemento y Fc sobre la superficie de la célula dendrítica folicular, se agrupan y forman "cuentas" prominentes a lo largo de las dendritas. Se muestra una forma intermedia de célula dendrítica folicular (panel izquierdo) con dendritas filiformes rectas y con otras que comienzan a formarse en una serie de cuentas. Éstas se desprenden de la célula como iccosomas (cuerpos cubiertos con complejos inmunitarios), que pueden unirse a células B (panel central) y ser captados por las mismas en el centro germinal (panel derecho). En los paneles central y derecho, el iccosoma se ha formado con complejos inmunitarios que contienen peroxidasa de rábano picante (*Amoracia rusticana*), que es electrodensa y que por consiguiente aparece de color oscuro en las micrografías electrónicas de transmisión. Fotografías cortesía de A.K. Szakal.

germinales localizadas en ganglios linfáticos o en el bazo migran hacia la médula ósea, donde un subgrupo vive durante un periodo prolongado, mientras que otras migran hacia la pulpa roja esplénica. Las células B que han sido activadas en centros germinales en tejidos de mucosas, y que cambian predominantemente a la producción de IgA, permanecen dentro del sistema de mucosas. Las células plasmáticas obtienen señales provenientes de células del estroma que son esenciales para su supervivencia y pueden vivir mucho tiempo. Estas células plasmáticas de vida prolongada son una fuente de anticuerpos de alta afinidad duraderos.

Otras células B de centro germinal se diferencian en **células B de memoria**, que son descendientes de vida prolongada de células que alguna vez fueron estimuladas por antígenos y que proliferaron en el centro germinal. Se dividen con extremada lentitud, si es que lo hacen; expresan inmunoglobulinas de superficie pero no secretan anticuerpos, o lo hacen sólo a una tasa baja. Dado que los precursores de células B de memoria alguna vez participaron en una reacción de centro germinal, las células B de memoria heredan los cambios genéticos que ocurrieron en células de centro germinal, incluso hipermutación somática y reordenamientos génicos que originan un cambio de clase. Aún se investigan las señales que controlan la vía de diferenciación que adopta una célula B, e incluso si en algún momento dado la célula B sigue dividiéndose en lugar de diferenciarse. Las células B de memoria se describen en el capítulo 10.

9-12 Las respuestas de las células B a antígenos bacterianos que tienen la capacidad intrínseca de activar células B no requieren la ayuda de las células T

Aunque las respuestas de anticuerpo a casi todos los antígenos proteínicos dependen de células T auxiliares, los seres humanos y los ratones con deficiencias de células T producen anticuerpos contra muchos antígenos bacterianos. Esto se debe a que las propiedades especiales de algunos polisacáridos, proteínas poliméricas y lipopolisacáridos bacterianos les permiten estimular células B indiferenciadas en ausencia de la colaboración de las células T. Estos antígenos se conocen como **antígenos independientes del timo** (**antígenos TI**) porque estimulan fuertes respuestas de anticuerpo en individuos atímicos. Los productos bacterianos no proteínicos no pueden desencadenar respuestas de célula T clásicas, pero inducen respuestas de anticuerpo en individuos normales. Si bien las respuestas a antígenos TI pueden ocurrir en ratones que carecen de todas las células T y de todos los linfocitos citolíticos naturales (NK), si esas células se activan durante la evolución de una respuesta inmunitaria fisiológica (por ejemplo, por otros antígenos proteínicos o por medio del sistema inmunitario innato) pueden afectar la respuesta inmunitaria a TI. En particular, las citocinas secretadas por células T, por células T NK o por linfocitos NK pueden afectar el isotipo del anticuerpo secretado. Las células T NK (sección 7-9) son en particular interesantes como células que podrían influir sobre la respuesta TI a antígenos no proteínicos porque los receptores de célula T sobre estas células reconocen ciertos polisacáridos unidos a moléculas del MHC de clase I no convencionales o a moléculas similares a las del MHC de la misma clase, como CD1 (sección 5-19).

Los antígenos independientes del timo son de dos clases, que activan células B mediante dos mecanismos distintos. Los **antígenos TI-1** poseen una actividad intrínseca que puede inducir de modo directo la división de las células B. A concentración alta, estas moléculas inducen la proliferación y la diferenciación de casi todas las células B independientemente de su especificidad de antígeno; esto se conoce como **activación policlonal** (fig. 9-16, dos paneles superiores). De esta manera, los antígenos TI-1 a menudo se denominan **mitógenos de célula B**, que son sustancias que inducen la mitosis celular. Un ejemplo de un mitógeno de célula B y antígeno TI-1 es el LPS, que se une a proteína de unión a LPS y CD14 (cap. 2), que después se asocia con el receptor activador TLR-4 sobre las células B. El LPS activa a las células B sólo en dosis al menos 100 veces las necesarias para activar células dendríticas. Así, cuando las células B quedan expuestas a concentraciones de antígenos TI-1 que son 10^3 a 10^5 veces más bajas que las usadas para la activación policlonal, sólo quedan activadas las células B cuyos receptores de célula B también se unen de modo específico a las moléculas TI-1. A estas concentraciones de antígeno bajas, cantidades suficientes de TI-1 para la activación de células B sólo pueden concentrarse sobre la superficie de las células B con la ayuda de esta unión específica (fig. 9-16, dos paneles inferiores).

Es probable que, al igual que con cualquier antígeno de agente patógeno, las concentraciones de antígenos TI-1 sean bajas durante las etapas tempranas de las infecciones *in vivo;* de esta manera, sólo las células B específicas de antígeno tienen probabilidades de ser activadas y éstas producirán anticuerpos específicos para el antígeno TI-1 que a su vez pueden neutralizar los efectos tóxicos de estas moléculas. Dichas respuestas tienen importancia en la defensa contra varios agentes patógenos extracelulares, puesto que surgen en etapas más tempranas que las respuestas dependientes del timo porque no requieren la preparación ni la expansión clonal previas mediadas por las células T auxiliares. Sin embargo, los antígenos TI-1 son inductores ineficientes de la maduración de la afinidad y de células B de memoria, las cuales son necesarias en la colaboración de células T específicas de antígeno.

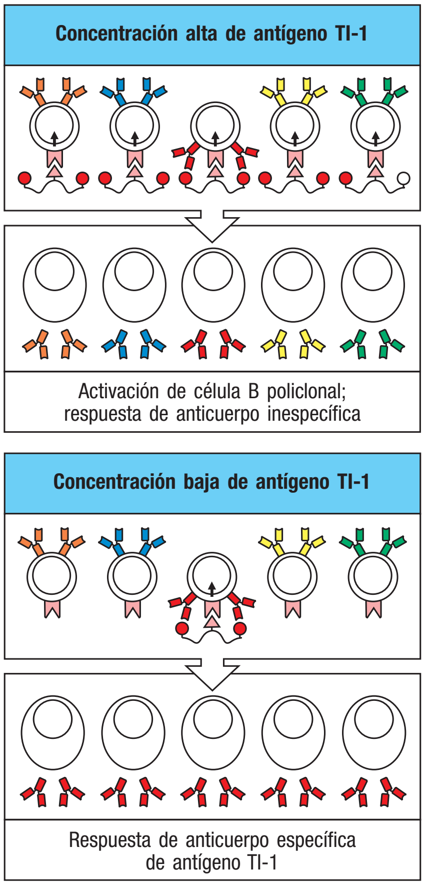

Concentración alta de antígeno TI-1
Activación de célula B policlonal; respuesta de anticuerpo inespecífica
Concentración baja de antígeno TI-1
Respuesta de anticuerpo específica de antígeno TI-1

Fig. 9-16. Los antígenos independientes del timo de tipo 1 (antígenos TI-1) son activadores de células B policlonales a concentraciones altas, mientras que en cantidades bajas inducen una respuesta de anticuerpo específica de antígeno. A concentración alta, la señal transmitida por la porción activadora de la célula B de antígenos TI-1 es suficiente para inducir la proliferación y la secreción de anticuerpos por células B en ausencia de la unión de un antígeno específico a la inmunoglobulina de superficie. De esta manera, todas las células B responden (paneles superiores). A baja concentración, sólo las células B específicas para el antígeno TI-1 se unen lo suficiente a él como para enfocar sus propiedades activadoras de célula B sobre dicha célula; esto origina una respuesta de anticuerpo específica a epítopos en el antígeno TI-1 (paneles inferiores).

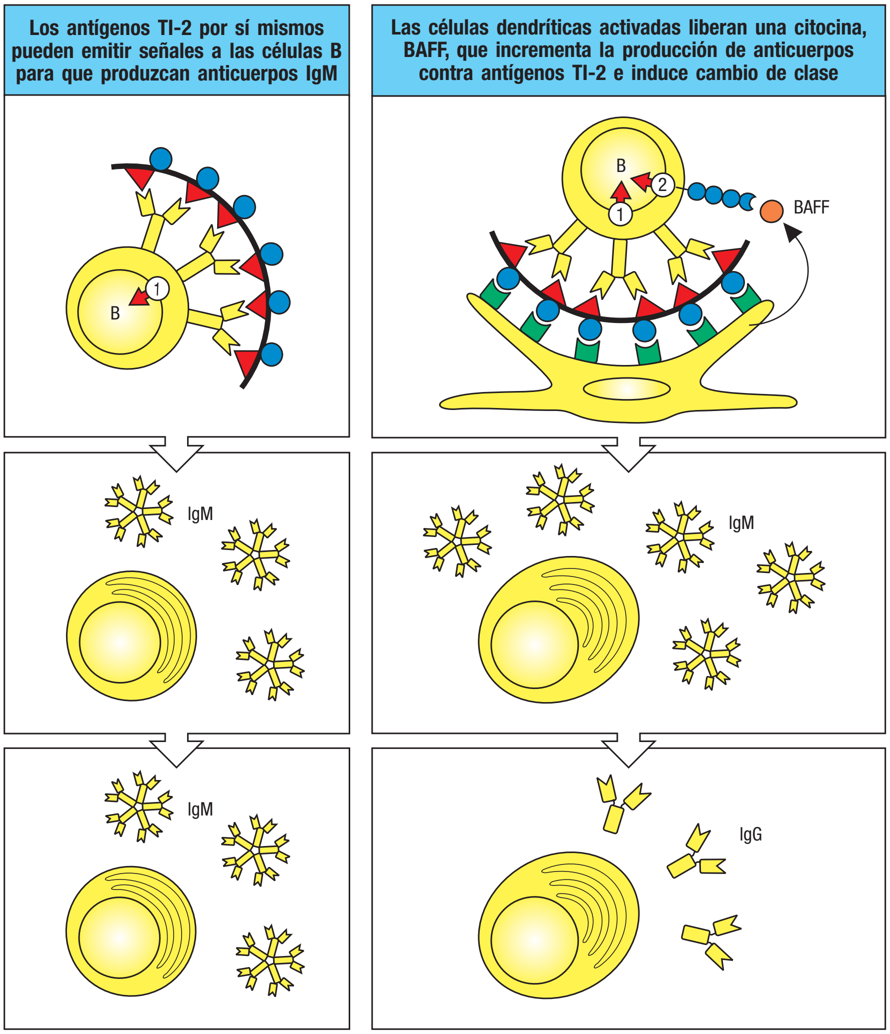
9-13 Las respuestas de las células B a polisacáridos bacterianos no requieren la colaboración de células T específicas de péptido

La segunda clase de antígenos independientes del timo consta de moléculas como polisacáridos capsulares bacterianos que tienen estructuras muy repetitivas. Estos antígenos independientes del timo, llamados **antígenos TI-2**, no poseen actividad intrínseca estimuladora de células B. Mientras que los antígenos TI-1 pueden activar células B tanto inmaduras como maduras, los TI-2 sólo pueden activar células B maduras; las inmaduras se desactivan por epítopos repetitivos (sección 7-6). Los lactantes no sintetizan con eficiencia anticuerpos contra antígenos polisacáridos, lo cual podría deberse a que casi todas sus células B son inmaduras. Las respuestas a varios antígenos TI-2 ocurren principalmente por células B-1 (también conocidas como células B CD5), que comprenden una subpoblación de células B que se replica de modo autónomo y por células B de la zona marginal, otro subgrupo singular de células B que no recirculan y que revisten el borde de la pulpa blanca esplénica (sección 7-28). Aun cuando las células B-1 surgen en etapas tempranas del desarrollo, los niños de corta edad no responden por completo ni con eficacia a antígenos de carbohidratos sino hasta alrededor de los cinco años de edad. Por otra parte, las células B de la zona marginal son poco frecuentes en el momento del nacimiento y se acumulan con la edad; por consiguiente, podrían ser las encargadas de casi todas las respuestas de TI-2 fisiológicas, que también aumentan con la edad.

Lo más probable es que los antígenos TI-2 actúen al formar enlaces cruzados de manera simultánea con un número crucial de receptores de célula B de células B maduras específicas de antígeno (fig. 9-17, paneles izquierdos). También hay evidencias de que las células dendríticas y los macrófagos proporcionan señales coestimuladoras para la activación inicial de células B por antígenos TI-2, señales que son necesarias para la supervivencia de las células B específicas de antígeno, y para su diferenciación en plasmablastos secretores de IgM. Una de estas señales coestimuladoras es la citocina de la familia del TNF, BAFF, que es secretada por la célula dendrítica e interactúa con el receptor TACI sobre la célula B.

La formación excesiva de enlaces cruzados entre receptores de célula B hace que las células B maduras pierdan la capacidad de respuesta o se hagan anérgicas, del mismo modo que las células B inmaduras. Así, la densidad de epítopos de antígeno TI-2 presentada a la célula B es crucial: si es demasiado baja, la formación de enlaces cruzados entre receptores es insuficiente para activar a la célula; si es demasiado alta, la célula B se hace anérgica.

Las respuestas de célula B a antígenos TI-2 proporcionan una respuesta expedita y específica a una importante clase de agente patógeno. Muchas bacterias patógenas extracelulares comunes están rodeadas por una cápsula de polisacárido que les permite resistir la ingestión por fagocitos. Las bacterias no sólo escapan a la destrucción directa por éstos, sino que también evitan estimular respuestas de célula T por medio de la presentación de péptidos bacterianos por


Los antígenos TI-2 por sí mismos pueden emitir señales a las células B para que produzcan anticuerpos IgM

Las células dendríticas activadas liberan una citocina, BAFF, que incrementa la producción de anticuerpos contra antígenos TI-2 e induce cambio de clase

Fig. 9-17. La activación de células B por antígenos independientes del timo de tipo 2 (antígenos TI-2) requiere citocinas, o es potenciada en gran medida por ellas. La formación de múltiples enlaces cruzados del receptor de célula B por antígenos TI-2 puede inducir la producción de anticuerpos IgM (paneles izquierdos); sin embargo, hay evidencias de que, además, las citocinas incrementan en gran medida estas respuestas e inducen también el cambio de isotipo (paneles derechos). No está claro dónde se producen tales citocinas, pero una posibilidad es que las células dendríticas, que pueden ser capaces de unirse al antígeno por medio de receptores del sistema inmunitario innato sobre su superficie y así presentarlo a las células B, secretan una citocina soluble de la familia del TNF llamada BAFF, que puede activar el cambio de clase por la célula B.

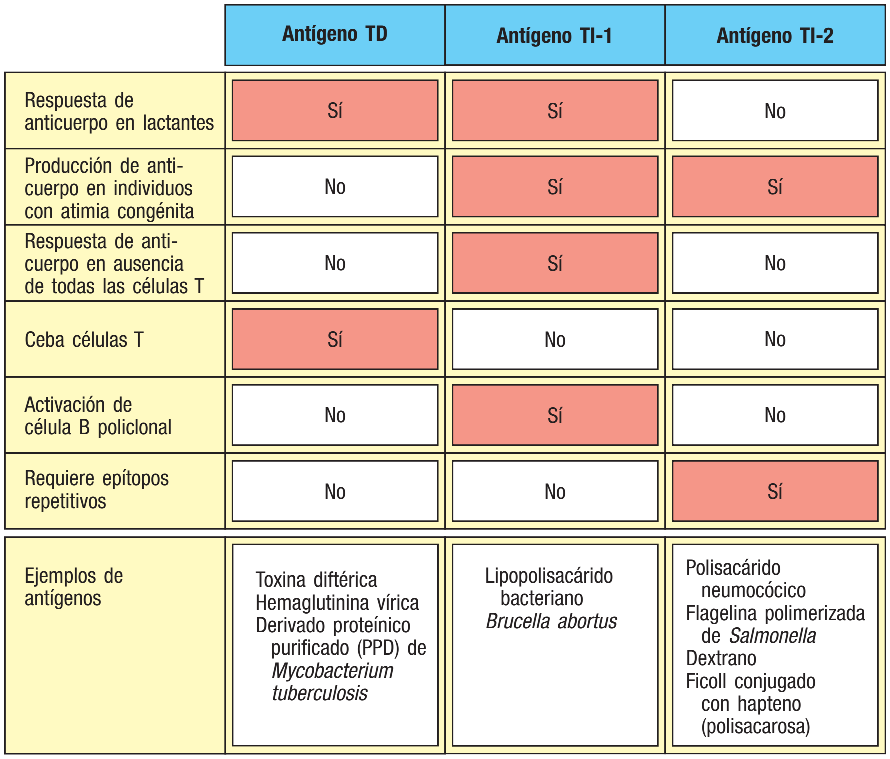
Inmunodeficiencia variable común

macrófagos. Los anticuerpos que se producen con rapidez en respuesta a esta cápsula de polisacáridos sin la ayuda de células T específicas de péptido pueden cubrir estas bacterias, lo que promueve su ingestión y destrucción por fagocitos.

Además de producir IgM, las respuestas independientes del timo pueden incluir el cambio a otras clases de anticuerpo determinadas, como IgG3 en el ratón. Esto probablemente sea el resultado de la ayuda provista por células dendríticas (fig. 9-17, paneles derechos), que proporcionan citocinas secretadas, como BAFF, y señales unidas a membrana dirigidas hacia plasmablastos en proliferación cercanos conforme muestran respuesta a antígenos TI.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Es probable que los anticuerpos IgM e IgG inducidos por antígenos TI-2 sean una parte importante de la respuesta inmunitaria humoral en muchas infecciones bacterianas. Ya se mencionó la importancia de los anticuerpos contra el polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B, un antígeno TI-2, en la inmunidad protectora contra esta bacteria. Otro ejemplo de la importancia de las respuestas a TI-2 puede observarse en pacientes con una enfermedad de inmunodeficiencia conocida como síndrome de Wiskott-Aldrich (sección 12-15). Estos pacientes pueden responder, aunque de forma inadecuada, a antígenos proteínicos, pero no producen anticuerpos contra antígenos de polisacáridos, y son muy susceptibles a infecciones por bacterias encapsuladas. De esta manera, las respuestas a TI son componentes de importancia de la respuesta inmunitaria humoral a antígenos no proteínicos que no captan la ayuda de células T específicas de péptido. En la figura 9-18 se resumen las características distintivas de las respuestas de anticuerpo dependientes del timo TI-1 y TI-2.



	Antígeno TD	Antígeno TI-1	Antígeno TI-2
Respuesta de anticuerpo en lactantes	Sí	Sí	No
Producción de anticuerpo en individuos con atimia congénita	No	Sí	Sí
Respuesta de anticuerpo en ausencia de todas las células T	No	Sí	No
Ceba células T	Sí	No	No
Activación de célula B policlonal	No	Sí	No
Requiere epítopos repetitivos	No	No	Sí
Ejemplos de antígenos	Toxina diftérica Hemaglutinina vírica Derivado proteínico purificado (PPD) de *Mycobacterium tuberculosis*	Lipopolisacárido bacteriano *Brucella abortus*	Polisacárido neumocócico Flagelina polimerizada de *Salmonella* Dextrano Ficoll conjugado con hapteno (polisacarosa)

Fig. 9-18. Propiedades de diferentes clases de antígenos que provocan respuestas de anticuerpo.

Resumen

La activación de células B por muchos antígenos requiere tanto la unión del antígeno por la inmunoglobulina de superficie de la célula B (el receptor de célula B) como la interacción de la célula B con células T auxiliares específicas de antígeno. Las células T auxiliares reconocen fragmentos peptídicos derivados del antígeno internalizado por la célula B y desplegado por la misma como complejos péptido: MHC de clase II. Las células T auxiliares estimulan a la célula B mediante la unión del ligando CD40 sobre la célula T al receptor CD40 sobre la célula B, por medio de la interacción de otros pares de ligando de la familia del TNF-receptor de TNF, y mediante la liberación dirigida de citocinas. Las células B activadas también proporcionan señales a células T, por ejemplo por medio de moléculas de la familia B7, que promueven la activación continua de células T. La interacción inicial ocurre en el borde de las áreas de células T y de células B del tejido linfoide secundario, donde tanto células T auxiliares, como células B, específicas de antígeno, quedan atrapadas como consecuencia de la unión al antígeno. Las interacciones adicionales entre las células T y las B continúan después de la migración hacia la zona de células B o al folículo y de la formación de un centro germinal.

Las células T auxiliares inducen una fase de proliferación vigorosa de células B y dirigen la diferenciación de la progenie de células B indiferenciadas expandida de modo clonal, en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o en células B de memoria. Durante la diferenciación de células B activadas, la clase de anticuerpo puede cambiar en respuesta a citocinas liberadas por células T auxiliares, y las propiedades de unión al antígeno del anticuerpo pueden cambiar por hipermutación somática de genes de la región V. La hipermutación somática y la selección de la unión de alta afinidad ocurren en los centros germinales. Las células T auxiliares controlan estos procesos al activar de manera selectiva células que han retenido su especificidad de antígeno y al inducir la proliferación y la diferenciación en células plasmáticas y en células B de memoria. Algunos antígenos no proteínicos estimulan a las células B en ausencia de reconocimiento ligado por células T auxiliares específicas de péptido. Las respuestas de estos antígenos independientes del timo se acompañan por un cambio de clase sólo limitado y no inducen células B de memoria. No obstante, dichas respuestas son cruciales en la defensa del huésped contra agentes patógenos cuyos antígenos de superficie no pueden desencadenar respuestas de célula T específicas de péptido.

Distribución y funciones de las clases de inmunoglobulinas

Los agentes patógenos extracelulares pueden llegar a casi todos los sitios del cuerpo y los anticuerpos deben tener una distribución igual de amplia para combatirlos. Casi todas las clases de anticuerpos se distribuyen por difusión desde su sitio de síntesis, pero se requieren mecanismos de transporte especializados para llevar anticuerpos a superficies epiteliales que revisten la luz de órganos como los pulmones y los intestinos. La distribución de los anticuerpos la determina su isotipo de cadena pesada, que puede limitar su difusión o permitirles ocupar transportadores específicos que los llevan a través de epitelios. En esta parte del capítulo se describen los mecanismos mediante los cuales anticuerpos de diferentes isotipos se dirigen hacia los compartimientos del cuerpo en los cuales sus funciones efectoras particulares son apropiadas y se comentan las funciones protectoras de anticuerpos que dependen sólo de su unión a agentes patógenos. En la última parte del capítulo se comentan las células y las moléculas efectoras que son ocupadas de modo específico por diferentes isotipos.

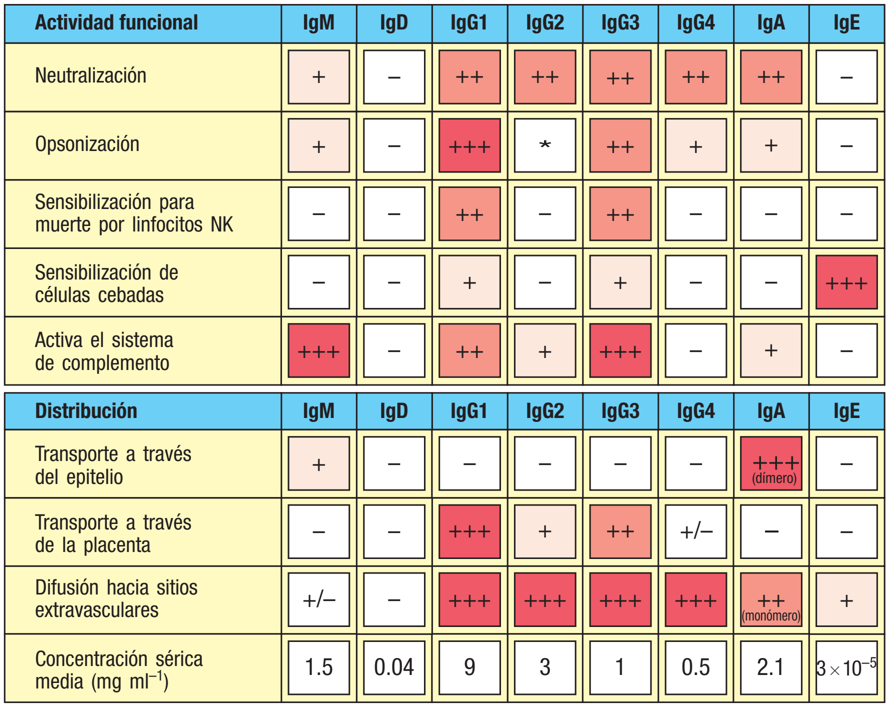
9-14 Anticuerpos de diferentes clases operan en distintos lugares y tienen distintas funciones efectoras

Con mayor frecuencia, los agentes patógenos entran al cuerpo a través de las barreras epiteliales de las mucosas que revisten las vías respiratorias, el tubo digestivo y las vías urogenitales, o a través de piel dañada. Con menor frecuencia, insectos, heridas o agujas hipodérmicas introducen microorganismos de manera directa hacia la sangre. Los anticuerpos protegen todas las superficies mucosas del cuerpo, los tejidos y la sangre contra dichas infecciones; estos anticuerpos neutralizan el agente patógeno o promueven su eliminación antes de que pueda establecer una infección importante. Los anticuerpos de diferentes isotipos están adaptados para funcionar en diferentes compartimientos del cuerpo. Dado que una región V determinada puede asociarse con cualquier región C por medio de cambio de clase (sección 4-20), la progenie de una célula B única puede producir anticuerpos que comparten la misma especificidad pero que proporcionan todas las funciones protectoras apropiadas para cada compartimiento del cuerpo.

Los primeros anticuerpos que se producen en una respuesta inmunitaria humoral siempre son IgM, porque puede expresarse sin cambio de clase (fig. 4-18). Estos anticuerpos IgM tempranos se producen antes de que las células B hayan experimentado hipermutación somática y, en consecuencia, tienden a ser de baja afinidad. No obstante, las moléculas de IgM forman pentámeros cuyos 10 sitios de unión a antígenos pueden unirse de modo simultáneo a moléculas antigénicas multivalentes, como polisacáridos capsulares bacterianos. Esto compensa la afinidad relativamente baja de los monómeros de IgM mediante la unión en múltiples puntos que confiere alta avidez general. Como resultado del gran tamaño de los pentámeros, la IgM se encuentra principalmente en la sangre y en menor grado en la linfa. La estructura pentamérica de la IgM hace que sea en especial eficaz para activar el sistema del complemento (véase la última parte de este capítulo). La infección del torrente sanguíneo tiene serias consecuencias a menos que se controle con rapidez, y la producción rápida de IgM y su activación eficiente del sistema de complemento tienen importancia en el control de tales infecciones. Cierta cantidad de IgM se produce en respuestas secundarias y subsiguientes, y después de hipermutación somática, aunque otras clases predominan durante las fases más tardías de la respuesta de anticuerpos. IgM también se produce en las células B-1 que residen en la cavidad peritoneal y en los espacios pleurales. Estas células se activan de manera natural y secretan anticuerpos contra agentes patógenos ambientales, lo que proporciona en estas cavidades corporales un repertorio preformado de anticuerpos IgM que pueden reconocer agentes patógenos invasores (secciones 2-34 y 7-28).

Los anticuerpos de las otras clases (IgG, IgA e IgE) son de menor tamaño y se difunden con facilidad de la sangre a los tejidos. La IgA puede formar dímeros (cap. 4), pero la IgG y la IgE siempre son monoméricas. En consecuencia, la afinidad de los sitios de unión a antígenos individuales por su antígeno es crucial para la eficacia de estos anticuerpos, y casi todas las células B que expresan estas clases han sido seleccionadas por su afinidad aumentada de unión al antígeno en los centros germinales. La IgG es la principal clase en la sangre y en el líquido extracelular, mientras que la IgA lo es en las secreciones; las más importantes son las del epitelio que reviste el tubo digestivo y las vías respiratorias. La IgG opsoniza con eficiencia agentes patógenos para ser engullidos por fagocitos y activa el sistema de complemento; sin embargo, la IgA es una opsonina menos potente y un activador débil del complemento. Esta diferencia no es sorprendente, porque la IgG opera en primera instancia en los tejidos del cuerpo, donde se dispone de células y de moléculas accesorias, mientras que la IgA opera principalmente sobre superficies epiteliales donde en circunstancias normales no hay complemento ni fagocitos; por lo tanto, la IgA funciona primordialmente como un anticuerpo neutralizante. La IgA también se produce en las células plasmáticas que se diferencian a partir de células B que han cambiado de clase en ganglios linfáticos y en el bazo, y actúa como un anticuerpo neutralizante en los espacios extracelulares y en la sangre. Esta IgA es monomérica y la mayoría es de la subclase IgA1; la proporción entre IgA1 e IgA2 en la sangre es de 10:1. Los anticuerpos de IgA producidos por células plasmáticas en el intestino son diméricos y sobre todo de la subclase IgA2; la proporción entre IgA2 e IgA1 en el intestino es de 3:2.

Por último, sólo hay anticuerpos IgE en concentraciones muy bajas en la sangre o en el líquido extracelular, pero se unen con avidez a receptores sobre células cebadas que se encuentran justo por debajo de la piel y de las mucosas, y a lo largo de vasos sanguíneos en el tejido conectivo. La unión al antígeno de esta IgE relacionada con célula desencadena la liberación de potentes mediadores químicos por parte las células cebadas, que inducen reacciones como tos, estornudos y vómito, que a su vez pueden expulsar agentes infecciosos, como se comenta más adelante en este capítulo en la descripción de los receptores que se unen a las regiones C de las inmunoglobulinas y desencadenan funciones efectoras. En la figura 9-19 se resumen la distribución y las principales funciones de los anticuerpos de las diferentes clases.



Actividad funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralización	+	–	++	++	++	++	++	–
Opsonización	+	–	+++	*	++	+	+	–
Sensibilización para muerte por linfocitos NK	–	–	++	–	++	–	–	–
Sensibilización de células cebadas	–	–	+	–	+	–	–	+++
Activa el sistema de complemento	+++	–	++	+	+++	–	+	–

Distribución	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte a través del epitelio	+	–	–	–	–	–	+++ (dímero)	–
Transporte a través de la placenta	–	–	+++	+	++	+/–	–	–
Difusión hacia sitios extravasculares	+/–	–	+++	+++	+++	+++	++ (monómero)	+
Concentración sérica media (mg ml^{-1})	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3×10^{-5}

Fig. 9-19. Cada clase de inmunoglobulina humana tiene funciones especializadas y una distribución singular. Las principales funciones efectoras de cada clase (+++) están sombreadas de color rojo oscuro, mientras que las funciones menores (++) se muestran en color rosado oscuro y las funciones muy menores (+) en rosado claro. Las distribuciones están marcadas de modo similar; en la fila inferior se muestran las concentraciones promedio reales en el suero. La IgA tiene 2 subclases, IgA1 e IgA2. La columna IgA se refiere a ambas. *IgG2 puede actuar como una opsonina en presencia de un receptor Fc del alotipo apropiado, que se encuentra en alrededor de 50% de las personas de raza blanca.

9-15 Las proteínas de transporte que se unen a las regiones Fc de los anticuerpos transportan isotipos particulares a través de barreras epiteliales

En el sistema inmunitario de las mucosas, las células plasmáticas secretoras de IgA se encuentran sobre todo en la lámina propia, que yace inmediatamente por debajo de la membrana basal de muchos epitelios de superficie. Desde ahí los anticuerpos IgA pueden ser transportados a través del epitelio a su superficie externa, por ejemplo, a la luz del intestino o a los bronquios (fig. 9-20). Los anticuerpos IgA sintetizados en la lámina propia se secretan como una molécula de IgA dimérica relacionada con una cadena J única (fig. 4-20). Esta forma polimérica de IgA se une de modo específico a un receptor llamado receptor poli-Ig, que está presente en las superficies basolaterales de las células epiteliales superficiales. Cuando el receptor poli-Ig se ha unido a una molécula de IgA dimérica, el complejo es internalizado y llevado a través del citoplasma de la célula epitelial en una vesícula de transporte hacia su superficie luminal. Este proceso se llama transcitosis. La IgM también se une al receptor poli-Ig, y puede ser secretada dentro del intestino por medio del mismo mecanismo. Cuando llega a la superficie luminal del enterocito, el anticuerpo se libera en las secreciones mediante la división proteolítica del dominio extracelular del receptor de IgE polimérica. El dominio extracelular dividido del receptor de IgE polimérica se conoce como componente secretor (que suele abreviarse SC) y permanece asociado con el anticuerpo (esto se muestra con mayor detalle en la fig. 11-13). El componente secretor está unido a la parte de la región Fc de IgA que contiene el sitio de unión para el receptor Fcα 1, que es la razón por la cual la IgA secretora no se une a este receptor. El componente secretor tiene varias funciones fisiológicas. Se une a mucinas en el moco, actúa como un "pegamento" para unir la IgA secretada a la capa mucosa sobre la superficie luminal del epitelio del intestino, donde el anticuerpo se une a agentes patógenos intestinales y a sus toxinas, neutralizándolos (fig. 9-20). El componente secretor también protege a los anticuerpos contra la degradación por enzimas intestinales.

Algunas moléculas de IgA dimérica se difunden de la lámina propia a los espacios extracelulares de los tejidos, y drenan hacia el torrente sanguíneo antes de ser excretadas dentro del intestino por medio de la bilis (esta vía se describe con mayor detalle en la sección 11-8). Por lo tanto, no es sorprendente que los pacientes con ictericia obstructiva, una enfermedad en la cual no se excreta bilis, muestren un notorio aumento de IgA dimérica en el plasma.

Los principales sitios de síntesis y secreción de IgA son el intestino, el epitelio respiratorio, las mamas que producen leche y varias otras glándulas exocrinas,

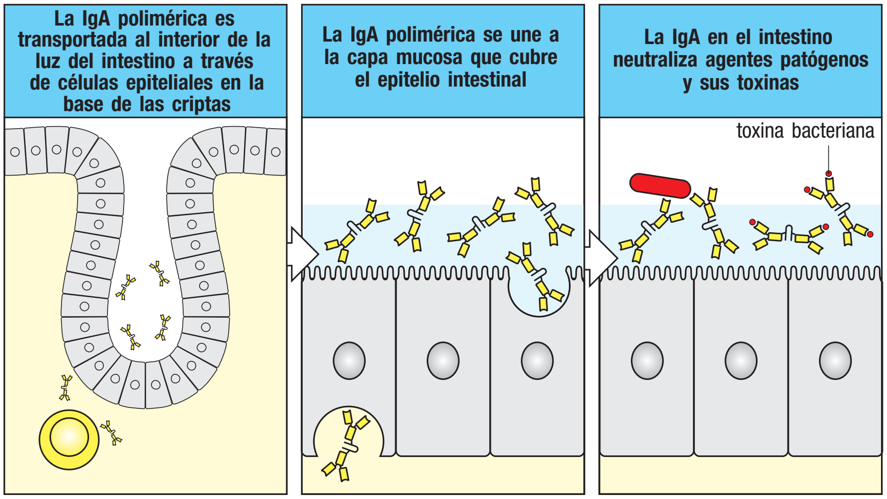

La IgA polimérica es transportada al interior de la luz del intestino a través de células epiteliales en la base de las criptas
La IgA polimérica se une a la capa mucosa que cubre el epitelio intestinal
La IgA en el intestino neutraliza agentes patógenos y sus toxinas
toxina bacteriana

Fig. 9-20. La principal clase de anticuerpo presente en la luz del intestino es la IgA dimérica secretora. Ésta se sintetiza en células plasmáticas en la lámina propia y se transporta a la luz del intestino mediante células epiteliales en la base de las criptas. La IgA dimérica se une a la capa mucosa que cubre el epitelio intestinal y actúa como una barrera específica de antígeno, para agentes patógenos y toxinas en la luz del intestino.

como las salivales y las lagrimales. Se cree que la función primaria de los anticuerpos IgA es proteger superficies epiteliales contra agentes infecciosos, de la misma manera que los anticuerpos IgG protegen los espacios extracelulares de los tejidos internos. Los anticuerpos IgA evitan la fijación de bacterias o de toxinas a células epiteliales y la absorción de sustancias extrañas, y constituyen la primera línea de defensa contra una amplia variedad de agentes patógenos. También se cree que la IgA tiene otra función en el intestino: regular la microflora del mismo.

Los recién nacidos son en especial vulnerables a infecciones, puesto que no han tenido exposición previa a los microbios del ambiente al cual ingresan luego del nacimiento. Los anticuerpos IgA se secretan en la leche materna, y, así, se transfieren al intestino del recién nacido, donde proporcionan protección contra bacterias recién encontradas mientras el lactante puede sintetizar sus propios anticuerpos protectores. La IgA no es el único anticuerpo protector que una madre transfiere a su lactante. La IgG materna se transporta a través de la placenta de modo directo hacia el torrente sanguíneo del feto durante la vida intrauterina; en el momento del nacimiento, los lactantes humanos tienen una concentración plasmática de IgG tan alta como la de su madre y con el mismo rango de especificidades de antígeno. El transporte selectivo de IgG de la madre al feto se debe a una proteína de transporte de IgG presente en la placenta, el receptor FcRn, que tiene una estrecha relación estructural con las moléculas del MHC de clase I. A pesar de esta similitud, el FcRn se une a la IgG de manera bastante diferente de la unión de péptidos a moléculas del MHC de clase I, porque su surco de unión al péptido está ocluido. Se une a la porción Fc de moléculas de IgG (fig. 9-21). Dos moléculas de FcRn se unen a una molécula de IgG y la llevan a través de la placenta. En algunos roedores, el FcRn también lleva IgG a la circulación del recién nacido desde la luz intestinal. La IgG materna también es ingerida por el animal recién nacido en la leche y en el calostro de la madre; el calostro es el líquido con alto contenido proteínico secretado por la glándula mamaria durante el periodo posnatal temprano. En este caso, el FcRn transporta la IgG desde la luz del intestino del recién nacido hasta la sangre y los tejidos. Despierta interés que el FcRn también se encuentre en los adultos en el intestino, en el hígado y en las células endoteliales. Su función en los adultos es mantener las concentraciones de IgG en el plasma, lo cual logra al unirse al anticuerpo, al efectuar la endocitosis del mismo y al reciclarlo en la sangre, lo que evita su excreción.

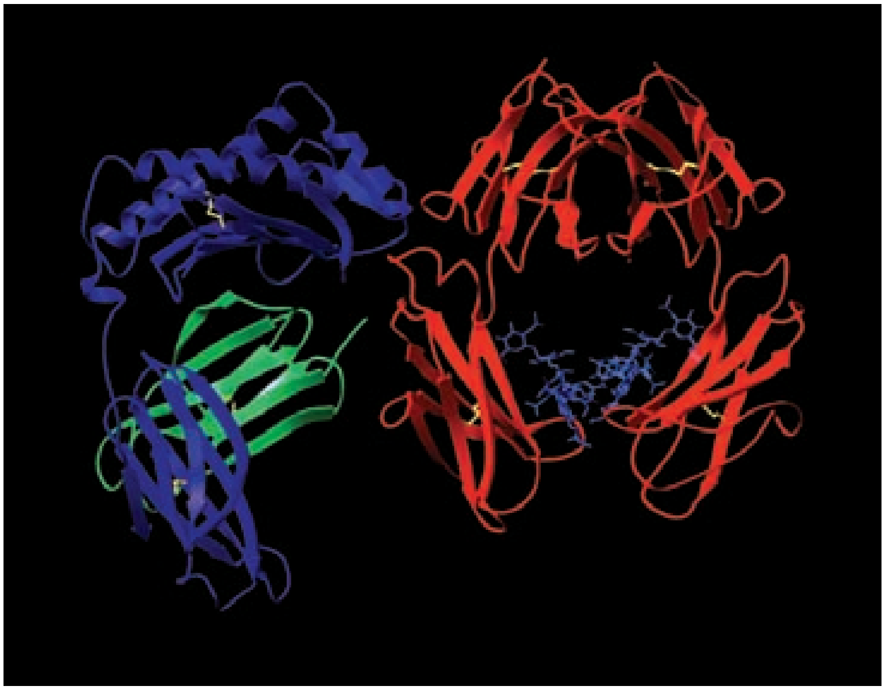


Fig. 9-21. El FcRn se une a la porción Fc de IgG. La estructura de una molécula de FcRn (azul y verde) se muestra unida a una cadena de la porción Fc de la IgG (rojo), en la interfaz de los dominios Cγ2 y Cγ3; la región Cγ2 está en la parte superior. El componente microglobulina β_2 del FcRn se muestra en verde. La estructura de color azul oscuro fija a la porción Fc de la IgG es una cadena de carbohidrato, lo que refleja glucosilación. El FcRn transporta moléculas de IgG a través de la placenta en los seres humanos y también a través del intestino en las ratas y en los ratones. Asimismo, participa en el mantenimiento de las concentraciones de IgG en los adultos. Aunque sólo se muestra una molécula de FcRn unida a la porción Fc, se cree que se requieren dos moléculas de FcRn para captar una molécula de IgG. Cortesía de P. Björkman.

Mediante estos sistemas de transporte especializados, los mamíferos están dotados desde el nacimiento de anticuerpos contra agentes patógenos comunes en su ambiente. Conforme maduran y producen sus propios anticuerpos de todos los isotipos, éstos se distribuyen de modo selectivo en diferentes sitios del cuerpo (fig. 9-22). De esta manera, durante toda la vida, el cambio de clase y la distribución de clases de anticuerpos en todo el organismo proporcionan protección eficaz contra infecciones en los espacios extracelulares.

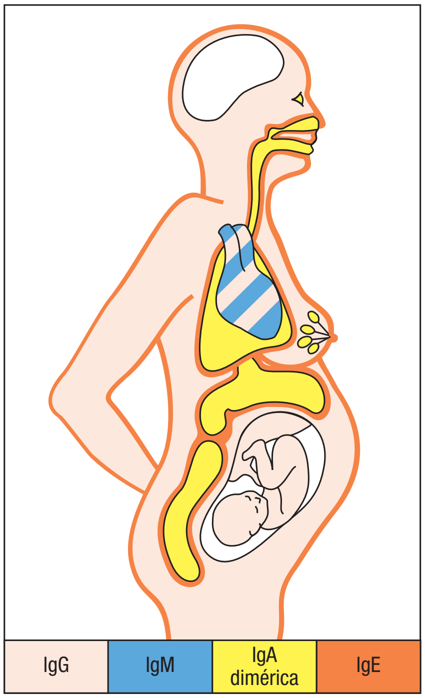


Fig. 9-22. Las clases de inmunoglobulinas están distribuidas de manera selectiva en el cuerpo. La IgG y la IgM predominan en el plasma, mientras que la IgG, y la IgA monomérica son los principales anticuerpos en el líquido extracelular dentro del cuerpo. La IgA dimérica predomina en secreciones a través de los epitelios, incluyendo la leche materna. El feto recibe IgG de la madre por acarreo transplacentario. La IgE se encuentra principalmente asociada a células cebadas justo por debajo de las superficies epiteliales (en especial de las vías respiratorias, del tubo digestivo y de la piel). En general el cerebro está desprovisto de inmunoglobulinas.

9-16 Anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad pueden neutralizar toxinas bacterianas

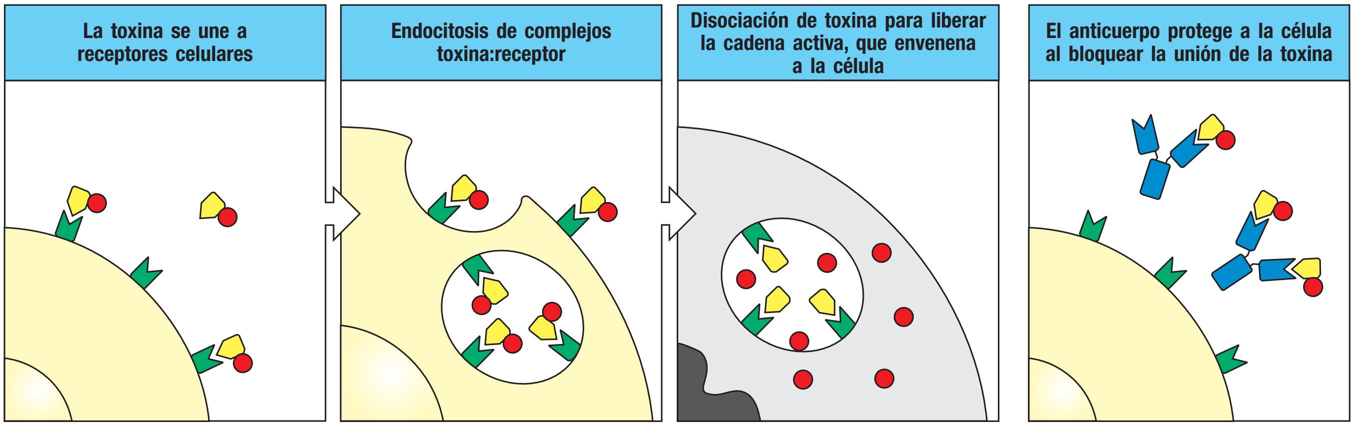
Muchas bacterias causan enfermedades al secretar proteínas llamadas toxinas, que dañan o alteran la función de las células del hospedador (fig. 9-23). Para tener un efecto, una toxina debe interactuar de modo específico con una molécula que funcione como un receptor sobre la superficie de la célula diana. En muchas toxinas el dominio de unión al receptor está en una cadena polipeptídica, pero una segunda cadena porta la función tóxica. Los anticuerpos que se unen al sitio de unión al receptor sobre la molécula de toxina pueden evitar que la toxina se una a la célula y, así, protegerla contra el ataque (fig. 9-24). Los anticuerpos que actúan de esta manera para neutralizar toxinas se denominan anticuerpos neutralizantes.

Casi todas las toxinas son activas en concentraciones nanomolares: una molécula única de toxina diftérica puede matar a una célula. Por lo tanto, para

Síndrome de choque tóxico

Enfermedad	Microorganismo	Toxina	Efectos *in vivo*
Tétanos	*Clostridium tetani*	Toxina tetánica	Bloquea la acción inhibidora neuronal, lo que provoca contracción muscular crónica
Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	Toxina diftérica	Inhibe la síntesis de proteínas, lo que origina daño de células epiteliales y miocarditis
Gangrena gaseosa	*Clostridium perfringens*	Toxina de clostridio	Activación de fosfolipasa, provoca muerte celular
Cólera	*Vibrio cholerae*	Toxina del cólera	Activa a la ciclasa de adenilato, aumenta el cAMP en las células, lo que conduce a cambios en las células epiteliales del intestino que causan pérdida de agua y de electrólitos
Carbunco	*Bacillus anthracis*	Complejo tóxico de carbunco	Incrementa la permeabilidad vascular, lo que provoca edema, hemorragias y colapso circulatorio
Botulismo	*Clostridium botulinum*	Toxina botulínica	Bloquea la liberación de acetilcolina, lo que provoca parálisis
Tos ferina	*Bordetella pertussis*	Toxina de *B. pertussis*	Ribosilación de ADP de proteínas G, lo cual induce proliferación linfática
		Citotoxina traqueal	Inhibe los cilios y causa pérdida de células epiteliales
Escarlatina	*Streptococcus pyogenes*	Toxina eritrogénica	Vasodilatación, lo que origina exantema de escarlatina
		Leucocidina Estreptolisinas	Mata fagocitos, lo que permite la supervivencia de bacterias
Intoxicación alimentaria	*Staphylococcus aureus*	Enterotoxina estafilocócica	Actúa sobre neuronas intestinales para inducir vómito. También es un potente mitógeno de células T (superantígeno SE)
Síndrome de choque tóxico	*Staphylococcus aureus*	Toxina del síndrome de choque tóxico	Causa hipotensión y pérdida de piel. Asimismo, es un potente mitógeno de células T (superantígeno TSST-1)

Fig. 9-23. Muchas enfermedades frecuentes se producen por toxinas bacterianas. Estas toxinas son exotoxinas (proteínas secretadas por las bacterias). Los anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad protegen contra estas toxinas. Las bacterias también tienen endotoxinas no secretadas, como el lipopolisacárido, que se liberan cuando la bacteria muere. Éstas también son importantes en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, ahí la respuesta del hospedador es más compleja debido a que el sistema inmunitario innato tiene receptores para algunas de estas endotoxinas (cap. 2).


La toxina se une a receptores celulares
Endocitosis de complejos toxina:receptor
Disociación de toxina para liberar la cadena activa, que envenena a la célula
El anticuerpo protege a la célula al bloquear la unión de la toxina

neutralizar toxinas, los anticuerpos deben tener la capacidad de difundirse en los tejidos y de unirse a la toxina con rapidez y con alta afinidad. La capacidad de los anticuerpos IgG para difundirse con facilidad en todo el líquido extracelular, y su afinidad alta, hacen de éstos los principales anticuerpos neutralizantes de toxinas que se encuentran en los tejidos. De modo similar, los anticuerpos IgA neutralizan toxinas en las superficies mucosas del cuerpo.

En las toxinas diftérica y tetánica bacterianas, las funciones tóxica y de unión al receptor están en cadenas proteínicas separadas. En consecuencia, es posible inmunizar a los individuos, por lo general durante la lactancia, con moléculas de toxina modificadas en las cuales la cadena tóxica se ha desnaturalizado. Estas toxinas modificadas, llamadas toxoides, carecen de actividad tóxica pero retienen el sitio de unión al receptor. De esta manera, la inmunización con el toxoide induce anticuerpos neutralizantes que protegen contra la toxina natural.

Algunos venenos de insectos o de animales son tan tóxicos que una sola exposición puede causar daño grave de tejidos, o la muerte, y para estos la respuesta inmunitaria adaptativa es demasiado lenta como para brindar protección. La exposición a estos venenos es un evento poco frecuente, y no se han creado vacunas protectoras para su uso en seres humanos. En cambio, se generan anticuerpos neutralizantes al inmunizar a otras especies, como caballos, con venenos de insectos y de serpientes para producir anticuerpos antiveneno (antiveninas). Estas antiveninas se inyectan en individuos expuestos para protegerlos contra los efectos tóxicos del veneno. La transferencia de anticuerpos de este modo se conoce como inmunización pasiva (Apéndice I, sección A-37).

Fig. 9-24. La neutralización de las toxinas por anticuerpos IgG protege a las células contra su acción perjudicial. Muchas bacterias (así como insectos y víboras venenosos) provocan daño al elaborar proteínas tóxicas (fig. 9-23). Estas toxinas por lo general están compuestas por varias porciones. Una parte de la molécula de toxina se une a un receptor celular, que permite que la molécula se internalice. A continuación otra parte de la molécula de toxina entra al citoplasma y envenena a la célula. Los anticuerpos que inhiben la unión de toxinas pueden prevenir estos efectos o neutralizarlos.

9-17 Los anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad pueden inhibir la capacidad infecciosa de los virus

Los virus de animales infectan células al unirse a un receptor de superficie celular particular, a menudo una proteína específica para un tipo de célula que determina cuáles células pueden infectar. Por ejemplo, la hemaglutinina del virus de la influenza se une a residuos de ácido siálico terminales sobre los carbohidratos de glucoproteínas presentes sobre células epiteliales de las vías respiratorias. Se conoce como hemaglutinina porque reconoce y se une a residuos de ácido siálico similares sobre los eritrocitos de pollo y los aglutina. Los anticuerpos contra la hemaglutinina pueden prevenir infecciones por el virus de la influenza. Esos anticuerpos se llaman anticuerpos neutralizantes de virus y, al igual que con la neutralización de toxinas, los anticuerpos IgA e IgG de alta afinidad tienen particular importancia.

Muchos anticuerpos que neutralizan virus lo hacen al bloquear de manera directa la unión del virus a receptores de superficie (fig. 9-25). Aun así, los virus a veces quedan neutralizados de modo exitoso cuando sólo una molécula de anti-

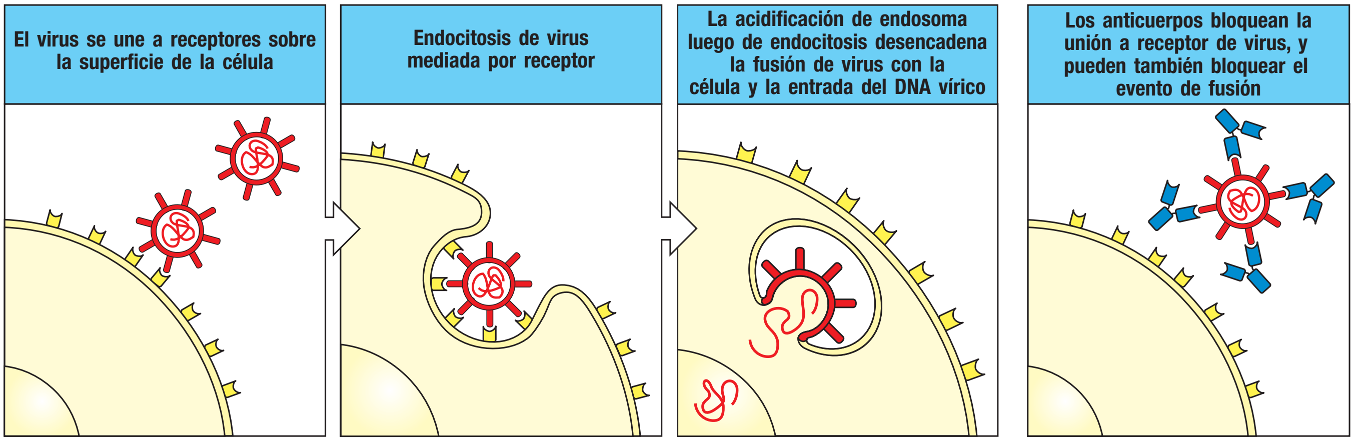

El virus se une a receptores sobre la superficie de la célula
Endocitosis de virus mediada por receptor
La acidificación de endosoma luego de endocitosis desencadena la fusión de virus con la célula y la entrada del DNA vírico
Los anticuerpos bloquean la unión a receptor de virus, y pueden también bloquear el evento de fusión

Fig. 9-25. La infección de células por virus puede bloquearse por medio de anticuerpos neutralizantes. Para que un virus se multiplique dentro de una célula, debe introducir sus genes en ella. El primer paso en el acceso por lo general es la unión del virus a un receptor ubicado sobre la superficie celular. Para virus con envoltura, como se muestra en la figura, la entrada al citoplasma requiere la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular. Para algunos virus este evento de fusión ocurre sobre la superficie de la célula (que no se muestra); para otros sólo puede suceder dentro del ambiente más ácido de los endosomas, como se muestra aquí. Los virus sin envoltura también deben unirse a receptores localizados sobre superficies celulares, pero entran al citoplasma al comprometer los endosomas. Los anticuerpos unidos a las proteínas de superficie víricas neutralizan al virus e inhiben su unión inicial a las células o su entrada subsiguiente.

cuerpo se une a una partícula de virus que tiene muchas proteínas de unión al receptor sobre su superficie. En estos casos el anticuerpo debe causar algún cambio en el virus que altere su estructura y evite que interactúe con sus receptores, o interfiere con la fusión de la membrana del virus con la superficie de la célula después de que éste ha ocupado su receptor de superficie.

9-18 Los anticuerpos pueden bloquear la adherencia de las bacterias a las células hospedadoras

Muchas bacterias tienen moléculas de superficie celular llamadas adhesinas que les permiten unirse a la superficie de células hospedadoras. Esta adherencia es crucial para la capacidad de estas bacterias para causar enfermedad, sea que luego entren a la célula, como lo hacen las especies de *Salmonella*, o que permanezcan fijas a la superficie celular como microorganismos patógenos extracelulares (fig. 9-26). *Neisseria gonorrhoeae*, el agente causal de la gonorrea (una enfermedad de transmisión sexual), tiene una proteína de superficie celular conocida como pilina, que le permite a la bacteria adherirse a las células epiteliales de las vías urinarias y del aparato reproductor, y es esencial para su virulencia. Los anticuerpos contra pilina pueden inhibir esta reacción adhesiva y evitar la infección.

Los anticuerpos IgA secretados sobre las mucosas del tubo digestivo, de las vías respiratorias y de las vías del aparato reproductor, tienen particular importancia en la prevención de infecciones al inhibir la adherencia de bacterias, de virus y de otros agentes patógenos a las células epiteliales que revisten estas superficies. La adherencia de bacterias a células ubicadas dentro de tejidos también puede contribuir con la patogenia, y los anticuerpos IgG contra adhesinas protegen a los tejidos contra el daño al mismo grado que los anticuerpos IgA protegen en las superficies mucosas.

9-19 Los complejos anticuerpo:antígeno activan la vía clásica del complemento al unirse a C1q

Otra manera en la cual los anticuerpos pueden proteger contra infecciones es por medio de la activación de las proteínas de la cascada del complemento. Estas proteínas se describen en el capítulo 2 porque también pueden ser activadas sobre la superficie de agentes patógenos en ausencia de anticuerpos, como parte de la respuesta inmunitaria innata. La activación del complemento procede mediante una serie de reacciones de división proteolítica, en las cuales los componentes inactivos presentes en el plasma se dividen para formar enzimas proteolíticas que se fijan de modo covalente a la superficie del agente patógeno. Todas las vías conocidas de activación del complemento convergen para generar la misma serie de acciones efectoras: la superficie del agente patógeno o el complejo inmunitario queda cubierto con fragmentos fijos de manera covalente (principalmente C3b) que actúan como opsoninas para promover la captación y la eliminación por fagocitos. Al mismo tiempo, se liberan péptidos pequeños con actividad inflamatoria y quimiotáctica (en particular C5a) de modo que se reclutan fagocitos en el sitio. Además, los componentes del complemento terminales pueden formar un complejo de ataque a la membrana que daña algunas bacterias.

Los anticuerpos inician la activación del complemento por medio de una vía conocida como clásica porque fue la primera vía de activación del complemento en descubrirse. Los detalles completos de ésta y de las otras dos vías conocidas de activación del complemento se presentan en el capítulo 2, pero aquí se describe de qué manera los anticuerpos pueden iniciar la vía clásica después de unirse a un agente patógeno, o luego de formar complejos inmunitarios.

El primer componente de la vía clásica de la activación del complemento es C1, que es un complejo de tres proteínas llamadas C1q, C1r y C1s. Dos moléculas, una de C1r y una de C1s, se unen a cada molécula de C1q (fig. 2-27). La activación del complemento inicia cuando anticuerpos fijos a la superficie de un agente patógeno se unen a C1q. Este último puede unirse a anticuerpos IgM o IgG pero, debido a los requerimientos estructurales de la unión a C1q, ninguna de estas clases de anticuerpo puede activar complemento en solución; la cascada sólo inicia cuando los anticuerpos se unen a múltiples sitios sobre una superficie celular, en circunstancias normales la de un agente patógeno.

La molécula de C1q tiene seis cabezas globulares unidas a un tallo común mediante dominios filamentosos largos que se asemejan a moléculas de colágeno; todo el complejo de C1q se ha comparado con un ramo de seis tulipanes sostenidos juntos por los tallos. Cada cabeza globular puede unirse a un dominio Fc y la unión de dos o más cabezas globulares activa la molécula de C1q. En el plasma, la molécula de IgM pentamérica tiene una conformación plana que no se une a C1q (fig. 9-27, panel izquierdo); de cualquier modo, la unión a la superficie de un agente patógeno deforma el pentámero de IgM de modo que adquiere el aspecto de una grapa (fig. 9-27, panel derecho), y esta deformación expone sitios de unión para las cabezas de C1q. Aunque C1q se une con afinidad baja a algunas subclases de IgG en solución, la energía de unión requerida para la activación de C1q sólo se logra cuando una molécula única de C1q puede unirse a dos o más moléculas de IgG que se mantienen a una distancia de 30 a 40 nm entre sí o como resultado de de la unión al antígeno. Esto requiere que múltiples moléculas de IgG estén unidas a un solo agente patógeno. Por esta razón, IgM es mucho más eficiente que IgG para activar el complemento. La unión de C1q a una sola molécula de IgM unida, o a dos o más moléculas de IgG unidas (fig. 9-28), conduce a la estimulación de una actividad enzimática en C1r, lo que desencadena la cascada del complemento. Esto traduce la unión del anticuerpo en la activación de la cascada del complemento, que también puede ser activada por la unión directa de C1q a la superficie del agente patógeno (cap. 2).

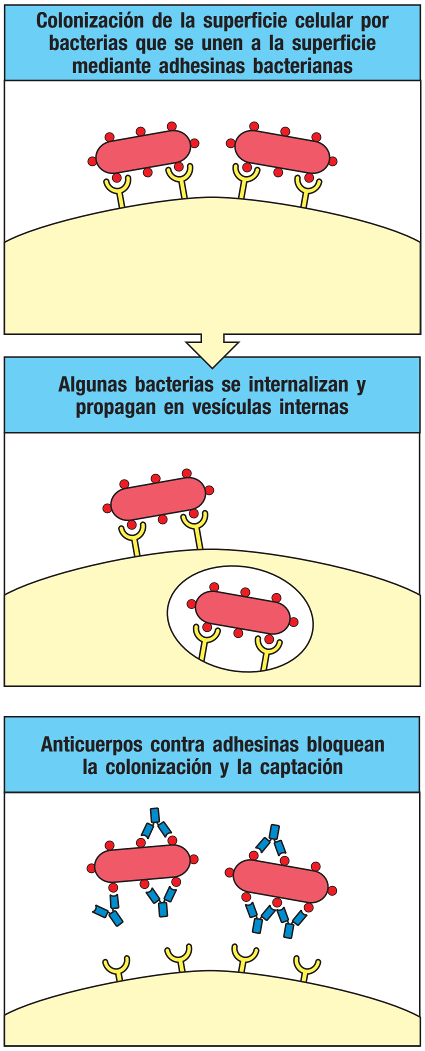
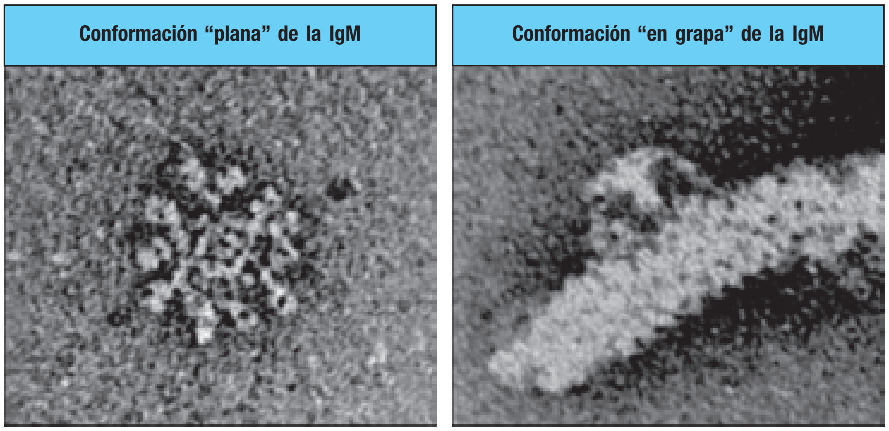

Colonización de la superficie celular por bacterias que se unen a la superficie mediante adhesinas bacterianas
Algunas bacterias se internalizan y propagan en vesículas internas
Anticuerpos contra adhesinas bloquean la colonización y la captación

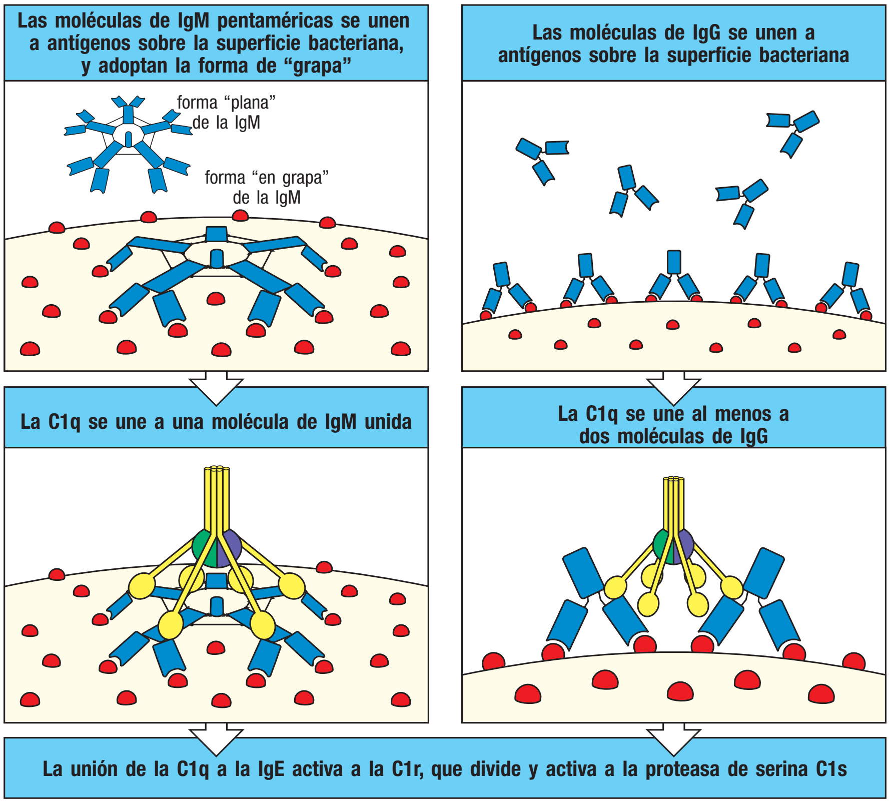
Fig. 9-26. Los anticuerpos pueden evitar la fijación de las bacterias a las superficies celulares. Numerosas infecciones bacterianas requieren una interacción entre la bacteria y un receptor de superficie celular. Esto es en particular cierto para infecciones de mucosas. El proceso de fijación comprende interacciones moleculares muy específicas entre adhesinas bacterianas y sus receptores sobre células hospedadoras; los anticuerpos contra adhesinas bacterianas pueden bloquear tales infecciones.


Conformación “plana” de la IgM

Conformación “en grapa” de la IgM

Fig. 9-27. Las dos conformaciones de la IgM. El panel izquierdo muestra la conformación plana de la IgM soluble; el panel derecho presenta la conformación “en grapa” de la IgM unida a un flagelo bacteriano. Fotografías (× 760 000) cortesía de K.H. Roux.

Fig. 9-28. La vía clásica de activación del complemento inicia por la unión de C1q a anticuerpos sobre una superficie como la del exterior de las bacterias. En los paneles izquierdos una molécula de IgM, flexionada en la conformación de “grapa” al unirse a varios epítopos idénticos sobre la superficie de un agente patógeno, permite que las cabezas globulares de C1q se unan a sus fragmentos Fc sobre la superficie del agente patógeno. En los paneles derechos, múltiples moléculas de IgG unidas sobre la superficie de un agente patógeno permiten la unión de una molécula única de C1q a dos o más fragmentos Fc. En ambos casos, la unión de C1q activa el C1r asociado, que se convierte en una enzima activa que divide a la proenzima C1s, lo que genera una proteasa de serina que inicia la cascada del complemento clásica (cap. 2).


Las moléculas de IgM pentaméricas se unen a antígenos sobre la superficie bacteriana, y adoptan la forma de “grapa”
forma “plana” de la IgM
forma “en grapa” de la IgM
Las moléculas de IgG se unen a antígenos sobre la superficie bacteriana
La C1q se une a una molécula de IgM unida
La C1q se une al menos a dos moléculas de IgG
La unión de la C1q a la IgE activa a la C1r, que divide y activa a la proteasa de serina C1s

9-20 Los receptores del complemento tienen importancia en la eliminación de complejos inmunitarios de la circulación

Muchos antígenos solubles pequeños forman complejos anticuerpo:antígeno conocidos como complejos inmunitarios que contienen muy pocas moléculas de IgG como para que se unan con facilidad a los receptores Fcγ que se comentan en la siguiente parte del capítulo. Estos antígenos incluyen toxinas unidas por anticuerpos neutralizantes y restos de microorganismos muertos. Esos complejos inmunitarios se encuentran después de muchas infecciones y se eliminan de la circulación por medio de la acción del complemento. Los complejos inmunitarios solubles desencadenan su propia eliminación al activar el complemento, de nuevo mediante la unión de C1q, lo que da pie al enlace covalente de los componentes activados C4b y C3b al complejo, que luego se elimina de la circulación por medio de la unión de C4b y C3b al receptor del complemento 1 (CR1) sobre la superficie de los eritrocitos. Estos transportan al hígado y al bazo los complejos unidos formados por antígeno, anticuerpo y complemento. En dichos lugares, los macrófagos que portan receptores CR1 y Fc eliminan los complejos de la superficie del eritrocito, sin destruir la célula, y después los degradan (fig. 9-29). Agregados de tamaño aún mayor de antígeno y anticuerpo particulados pueden hacerse solubles luego de la activación de la vía del complemento clásica y de la unión consiguiente de C3b a ellos, que después pueden ser eliminados mediante la unión a receptores del complemento.

Lupus eritematoso sistémico

Los complejos inmunitarios que no se eliminan tienden a depositarse en las membranas basales de conductos sanguíneos de pequeño calibre, entre los que destacan los de los glomérulos renales, donde la sangre se filtra para formar orina. Los complejos inmunitarios que pasan por la membrana basal de los glomérulos se unen al receptor del complemento CR1 sobre los podocitos renales, células que yacen por debajo de la membrana basal. Se desconoce la importancia funcional de estos receptores en los riñones; como quiera que sea, son importantes en la anatomía patológica de algunas enfermedades autoinmunitarias.

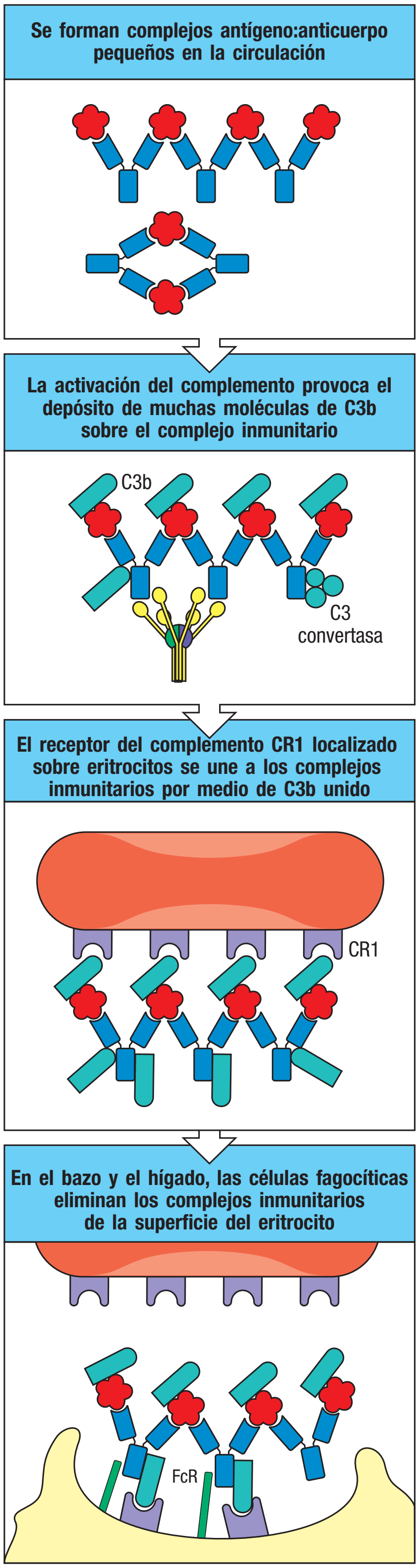

Se forman complejos antígeno:anticuerpo pequeños en la circulación
La activación del complemento provoca el depósito de muchas moléculas de C3b sobre el complejo inmunitario
C3b
C3 convertasa
El receptor del complemento CR1 localizado sobre eritrocitos se une a los complejos inmunitarios por medio de C3b unido
CR1
En el bazo y el hígado, las células fagocíticas eliminan los complejos inmunitarios de la superficie del eritrocito
FcR

Fig. 9-29. El CR1 de los eritrocitos ayuda a eliminar complejos inmunitarios de la circulación. El CR1 localizado sobre la superficie de los eritrocitos tiene una función importante en la eliminación de complejos inmunitarios de la circulación. Dichos complejos se unen al CR1 sobre los eritrocitos, que los transportan hacia el hígado y el bazo, donde son eliminados por macrófagos que expresan receptores tanto para Fc como para elementos del complemento unidos.

En la enfermedad autoinmunitaria lupus eritematoso sistémico (cap. 14), concentraciones excesivas de complejos inmunitarios circulantes causan enormes depósitos de antígenos, anticuerpos y complemento sobre los podocitos, lo que daña al glomérulo; la insuficiencia renal es el principal peligro en esta enfermedad. Los complejos inmunitarios también pueden ser una causa de enfermedad en sujetos con deficiencias de los componentes tempranos del complemento. Esos individuos no eliminan complejos inmunitarios con eficacia y sufren también daño de tejidos, especialmente en los riñones, de una manera similar.

Resumen

La respuesta de anticuerpos dependiente de células T empieza con la secreción de IgM pero progresa con rapidez hacia la producción de clases de anticuerpos adicionales. Cada clase está especializada tanto en su localización en el cuerpo como en las funciones que puede desempeñar. Los anticuerpos IgM se encuentran principalmente en la sangre y tienen una estructura pentamérica. La IgM se especializa en activar con eficiencia el complemento en el momento de unión al antígeno y en compensar la baja afinidad de un sitio de unión al antígeno de IgM típico. Los anticuerpos IgG por lo general tienen mayor afinidad y se encuentran en la sangre y en el líquido extracelular, donde pueden neutralizar toxinas, virus y bacterias, opsonizarlos para la fagocitosis y activar el sistema del complemento. Los anticuerpos IgA se sintetizan como monómeros, que entran a la sangre y a los líquidos extracelulares, o como moléculas diméricas por células plasmáticas en la lámina propia de diversos tejidos de mucosas. Los dímeros de IgA se transportan de modo selectivo a través de la capa epitelial a sitios como la luz del intestino, donde neutralizan toxinas y virus y bloquean la entrada de bacterias a través del epitelio intestinal. Casi todos los anticuerpos IgE están unidos a la superficie de células cebadas que residen principalmente justo por debajo de las superficies del organismo; la unión de antígenos a estas IgE desencadena reacciones de defensa locales. Los anticuerpos pueden defender de varias maneras al cuerpo contra agentes patógenos extracelulares y contra sus productos tóxicos. La más simple es por medio de interacciones directas con agentes patógenos o con sus productos, por ejemplo, al unirse a los sitios activos de toxinas y neutralizarlos o al bloquear su capacidad para unirse a células del hospedador mediante receptores específicos. Cuando anticuerpos del isotipo apropiado se unen a antígenos, pueden activar la vía clásica del complemento, lo que lleva a la eliminación del agente patógeno por medio de los diversos mecanismos descritos en el capítulo 2. Los complejos inmunitarios solubles formados por antígeno y anticuerpo también fijan complemento y se eliminan de la circulación mediante receptores del complemento localizados sobre eritrocitos.

Destrucción de agentes patógenos cubiertos de anticuerpos por medio de receptores Fc

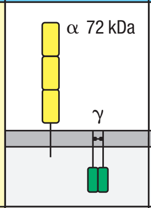
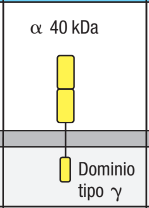
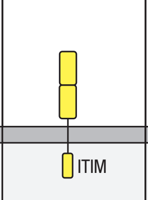
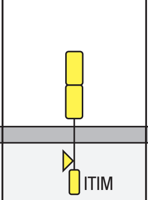
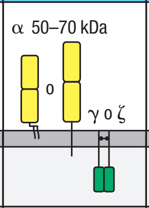
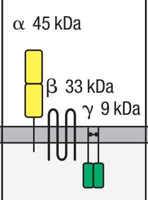
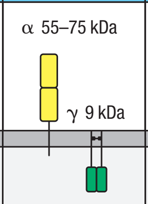
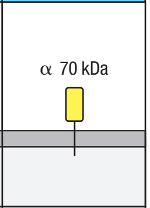
La capacidad de los anticuerpos de alta afinidad para neutralizar toxinas, virus o bacterias puede proteger contra infecciones, pero por sí sola no resuelve el problema de cómo eliminar del organismo a los agentes patógenos y sus productos. Más aún, muchos agentes patógenos no se pueden neutralizar mediante anticuerpos y deben destruirse por otros medios. Muchos anticuerpos específicos de agente patógeno no se unen a dianas neutralizantes sobre las superficies de agentes patógenos y por lo tanto necesitan ser enlazados a otros mecanismos efectores para ejercer su función en la defensa del hospedador. Ya se ha descrito de qué modo la unión del anticuerpo al antígeno puede activar al complemento. Otro mecanismo de defensa importante es la activación de diversas **células efectoras accesorias** que portan receptores llamados **receptores Fc** porque son específicos para la porción Fc de los anticuerpos. Estos receptores facilitan la fagocitosis de microorganismos neutralizados y de agentes patógenos extracelulares resistentes por macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. La secreción de mediadores almacenados por otras células no fagocíticas (linfocitos NK, eosinófilos, basófilos y células cebadas [fig. 1-4]) se desencadena cuando sus receptores Fc están ocupados. Estos mecanismos maximizan la eficacia de todos los anticuerpos independientemente del lugar al que se unen. Las células que portan receptor Fc se activan cuando sus receptores Fc se agregan por unión a las regiones Fc múltiples de moléculas de anticuerpo que cubren un agente patógeno. También pueden activarse mediante mediadores solubles; éstos incluyen productos de la cascada del complemento, que en sí puede ser activada por anticuerpos, como ya se comentó.

9-21 Los receptores Fc de células accesorias son receptores de señalización específicos para Ig de diferentes clases

Los receptores Fc son una familia de moléculas de superficie celular que se unen a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Cada miembro de la familia reconoce inmunoglobulinas de uno o de algunos isotipos de cadena pesada estrechamente relacionados, por medio de un dominio de reconocimiento sobre la cadena α del receptor Fc. Casi todos los receptores Fc son en sí miembros de la superfamilia de genes de inmunoglobulina. Diferentes tipos de células portan diferentes juegos de receptores Fc y, de esta manera, el isotipo del anticuerpo determina cuáles clases de células participarán en una respuesta dada. En la figura 9-30 se muestran los diferentes receptores Fc, las células que los expresan y sus especificidades para diferentes clases de anticuerpos.

Casi todos los receptores Fc funcionan como parte de un complejo de múltiples subunidades. Sólo la cadena α se requiere para el reconocimiento específico;

Fig. 9-30. Distintos receptores para la región Fc de las diferentes clases de inmunoglobulinas se expresan sobre diferentes células accesorias. Se muestran la estructura de subunidades y las propiedades de unión de estos receptores y los tipos de células que los expresan. La composición catenaria exacta de cualquier receptor puede variar de un tipo de célula a otro. Por ejemplo, el FcγRIII en los neutrófilos se expresa como una molécula con un ancla de membrana de glucosilfosfatidilinositol, sin cadenas γ, mientras que en los linfocitos NK es una molécula transmembrana relacionada con cadenas γ. El FcγRII-B1 difiere del FcγRII-B2 por la presencia de un exón adicional en la región intracelular. Este exón evita que el FcγRII-B1 se internalice después de la formación de enlaces cruzados. Las afinidades de unión se tomaron de datos sobre receptores de ser humano. *Sólo algunos alotipos de FcγRII-A se unen a IgG2. †En estos casos la expresión de receptor Fc es inducible más que constitutiva. ‡En eosinófilos, el peso molecular de la cadena CD89α es de 70 a 100 kD.

Receptor	**FcγRI (CD64)**	**FcγRII-A (CD32)**	**FcγRII-B2 (CD32)**	**FcγRII-B1 (CD32)**	**FcγRIII (CD16)**	**FcεRI**	**FcαRI (CD89)**	**Fcα/μR**
Estructura								
Unión	IgG1 $10^8\ M^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6\ M^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6\ M^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6\ M^{-1}$	IgG1 $5 \times 10^5\ M^{-1}$	IgE $10^{10}\ M^{-1}$	IgA1, IgA2 $10^7\ M^{-1}$	IgA, IgM $3 \times 10^9\ M^{-1}$
Orden de afinidad	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1=IgG3		IgA1=IgA2	1) IgM 2) IgA
Tipo de célula	Macrófagos Neutrófilos† Eosinófilos† Células dendríticas	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Plaquetas Células de Langerhans	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos	Células B Células cebadas	Linfocitos NK Eosinófilos Macrófagos Neutrófilos Células cebadas	Células cebadas Eosinófilos† Basófilos	Macrófagos Eosinófilos‡ Neutrófilos	Macrófagos Células B
Efecto de ligadura	Captación Estimulación Activación de la explosión respiratoria Inducción de muerte	Captación Liberación de gránulo (eosinófilos)	Captación Inhibición de estimulación	Captación nula Inhibición de la estimulación	Inducción de muerte (linfocitos NK)	Secreción de gránulos	Captación Inducción de muerte	Captación

las otras cadenas son necesarias para el transporte a la superficie celular y para la transducción de señales cuando una región Fc está unida. Algunos receptores Fcγ, el receptor Fcα I y el receptor de alta afinidad para IgE, usan una cadena γ para emitir señales; la cadena γ, que está estrechamente relacionada con la cadena ζ del complejo receptor de célula T, se relaciona de modo no covalente con la cadena α de unión al Fc. El FcγRII-A del ser humano es un receptor de cadena única en el cual el dominio citoplásmico de la cadena α reemplaza la función de la cadena γ. FcγRII-B1 y FcγRII-B2 también son receptores de cadena única pero funcionan como receptores inhibidores porque contienen un ITIM que ocupa la inositol-5′-fosfatasa SHIP (sección 6-20). Si bien la función más notoria de los receptores Fc es la activación de células accesorias para atacar agentes patógenos, también contribuyen de otras maneras a respuestas inmunitarias. Por ejemplo, los receptores FcγRII-B regulan de modo negativo a las células B, a las células cebadas, a los macrófagos y a los neutrófilos mediante el ajuste del umbral al cual los complejos inmunitarios activarán a dichas células. Los receptores Fc expresados por células dendríticas les permiten ingerir complejos antígeno:anticuerpo y presentar péptidos antigénicos a células T.

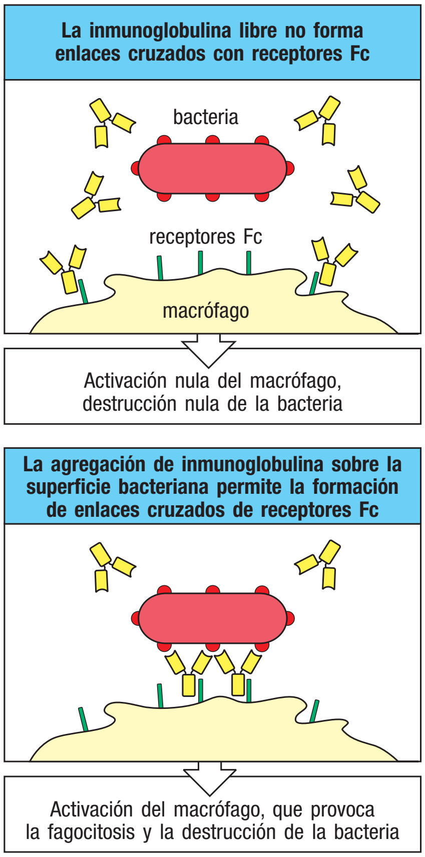
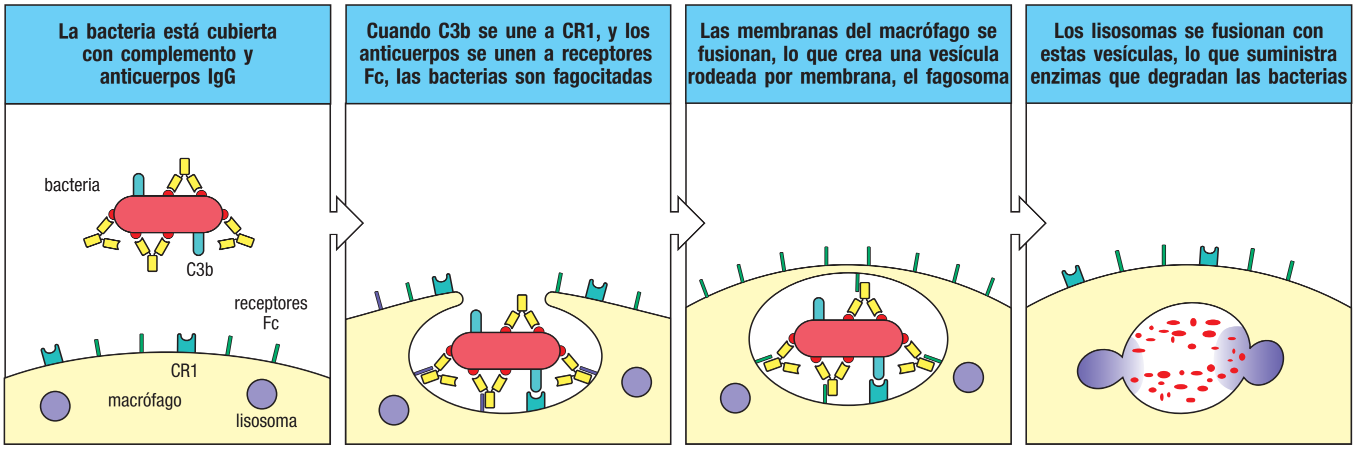

La inmunoglobulina libre no forma enlaces cruzados con receptores Fc
bacteria
receptores Fc
macrófago
Activación nula del macrófago, destrucción nula de la bacteria
La agregación de inmunoglobulina sobre la superficie bacteriana permite la formación de enlaces cruzados de receptores Fc
Activación del macrófago, que provoca la fagocitosis y la destrucción de la bacteria

Fig. 9-31. El anticuerpo unido es distinguible de inmunoglobulina libre por su estado de agregación. Las moléculas de inmunoglobulina libres se unen a casi todos los receptores Fc con afinidad muy baja y no pueden formar enlaces cruzados con receptores Fc. Sin embargo, la inmunoglobulina unida a antígeno se une a receptores Fc con avidez alta porque varias moléculas de anticuerpo que están unidas a la misma superficie se unen a múltiples receptores Fc sobre la superficie de la célula accesoria. Esta formación de enlaces cruzados con receptor Fc envía una señal para activar a la célula que la porta. Con receptores Fc que tienen ITIM, el resultado es la inhibición.

9-22 Los receptores Fc son activados por anticuerpos unidos a la superficie de agentes patógenos y les permiten a los fagocitos que los portan ingerir agentes patógenos y destruirlos

Los fagocitos son activados por anticuerpos IgG, en especial IgG1 e IgG3, que se unen a receptores Fcγ específicos sobre la superficie del fagocito (fig. 9-30). Dado que la activación del fagocito puede iniciar una respuesta inflamatoria y causar daño hístico, es esencial que los receptores Fc presentes sobre los fagocitos tengan la capacidad de distinguir moléculas de anticuerpo unidas a un agente patógeno y el número mucho más grande de moléculas de anticuerpo libre que a nada están unidas. Esta distinción se hace posible por medio de la agregación o multimerización de anticuerpos que ocurre cuando se unen a antígenos multiméricos o a partículas antigénicas multivalentes, como virus y bacterias. Los receptores Fc presentes sobre la superficie de una célula se unen a partículas cubiertas con anticuerpos con mayor avidez que los monómeros de inmunoglobulina. Éste es el principal mecanismo mediante el cual los anticuerpos unidos se distinguen de la inmunoglobulina libre (fig. 9-31). El resultado es que los receptores Fc permiten a las células detectar agentes patógenos por medio de moléculas de anticuerpo unidas. De este modo, un anticuerpo específico junto con los receptores Fc le da a células fagocíticas que carecen de especificidad intrínseca la capacidad de identificar y eliminar agentes patógenos y sus productos de los espacios extracelulares.

Las células portadoras de Fc más importantes en las respuestas inmunitarias humorales son las células fagocíticas de los linajes monocítico y mielocítico, en particular macrófagos y neutrófilos (cap. 2). Muchas bacterias son reconocidas, ingeridas y destruidas de manera directa por fagocitos, y estas bacterias no son patógenas en individuos normales. No obstante, estas últimas a menudo tienen una cápsula de polisacáridos que les permite resistir la ingestión directa por fagocitos. Dichas bacterias se hacen susceptibles a fagocitosis cuando están cubiertas por anticuerpo y complemento que ocupa los receptores Fcγ o FCα y CR1 sobre células fagocíticas, lo que desencadena la captación bacteriana (fig. 9-32). La estimulación de la fagocitosis mediante antígenos cubiertos por complemento que se unen a receptores de complemento tiene particular importancia en etapas tempranas de la respuesta inmunitaria, antes de que se hayan producido anticuerpos con cambio de isotipo. Los polisacáridos capsulares pertenecen a la clase TI-2 de antígenos independientes del timo (sección 9-11) y por lo tanto pueden estimular la producción temprana de anticuerpos IgM, que son muy eficaces para activar el sistema de complemento. De este modo, la unión de IgM a bacterias encapsuladas desencadena la opsonización de dichos organismos por el complemento y su ingestión y destrucción expeditas por fagocitos que portan receptores de éste. A últimas fechas, se ha descubierto un receptor Fc para IgM, lo que sugiere que IgM puede promover la fagocitosis de manera directa *in vivo*.



La bacteria está cubierta con complemento y anticuerpos IgG

Cuando C3b se une a CR1, y los anticuerpos se unen a receptores Fc, las bacterias son fagocitadas

Las membranas del macrófago se fusionan, lo que crea una vesícula rodeada por membrana, el fagosoma

Los lisosomas se fusionan con estas vesículas, lo que suministra enzimas que degradan las bacterias

Fig. 9-32. Los receptores Fc y del complemento sobre fagocitos desencadenan la captación y la degradación de bacterias cubiertas con anticuerpos. Muchas bacterias resisten la fagocitosis por macrófagos y por neutrófilos. Sin embargo, los anticuerpos unidos a estas bacterias permiten que sean ingeridas y degradadas mediante la interacción entre los múltiples dominios Fc dispuestos sobre la superficie bacteriana y receptores Fc sobre la superficie del fagocito. El recubrimiento con anticuerpos también induce la activación del sistema del complemento y la unión de componentes del complemento a la superficie bacteriana. Estos pueden interactuar con receptores del complemento (por ejemplo, CR1) sobre el fagocito. Los receptores Fc y los receptores del complemento actúan de modo sinérgico en la inducción de la fagocitosis. Por lo tanto, las bacterias cubiertas con anticuerpos IgG y complemento son ingeridas con mayor facilidad que las cubiertas sólo con IgG. La unión de receptores Fc y de complemento emite señales al fagocito para que incremente la tasa de fagocitosis, para que fusione lisosomas con fagosomas y para que aumente su actividad bactericida.

El proceso de internalización y destrucción de microorganismos incrementa mucho por interacciones entre las moléculas que cubren un microbio opsonizado y sus receptores sobre la superficie del fagocito. Por ejemplo, cuando un agente patógeno cubierto por anticuerpos se une a receptores Fcγ ubicados sobre un fagocito, la superficie celular se extiende alrededor de la de la partícula por medio de la unión sucesiva de receptores Fcγ en las regiones Fc de anticuerpo unido a la superficie del agente patógeno. Este es un proceso activo desencadenado mediante estimulación de receptores Fcγ. La endocitosis provoca que una partícula quede encerrada en una vesícula citoplásmica acidificada llamada fagosoma. Ésta a continuación se fusiona con uno o más lisosomas para generar un fagolisosoma, que libera las enzimas lisosómicas dentro del fagosoma interior, donde destruyen las bacterias (fig. 9-32). El proceso de destrucción bacteriana en el fagolisosoma se describió con detalle en la sección 2-4.

Algunas partículas son demasiado grandes como para que un fagocito las ingiera; los gusanos parasitarios son un ejemplo. En este caso el fagocito se fija a la superficie del parásito cubierto con anticuerpos por medio de sus receptores Fcγ, Fcα y Fcε, y los lisosomas se fusionan con la membrana de superficie fija. Esta reacción descarga el contenido del lisosoma en la superficie del parásito, lo cual la daña de modo directo en el espacio extracelular. Así, los receptores Fcγ y Fcα pueden desencadenar la internalización de partículas externas mediante fagocitosis, o la externalización de vesículas internas por medio de exocitosis. Los principales leucocitos implicados en la destrucción de bacterias son los macrófagos y los neutrófilos; sin embargo, los parásitos grandes, como los helmintos, son atacados con mayor frecuencia por los neutrófilos (fig. 9-33). El enlace cruzado de IgE unida al FcεRI de alta afinidad generalmente da por resultado la exocitosis. En las tres secciones siguientes se describirá que los linfocitos NK y las células cebadas también liberan mediadores almacenados en sus vesículas cuando sus receptores Fc se agregan.

9-23 Los receptores Fc activan linfocitos NK para destruir dianas cubiertas con anticuerpos

Las células infectadas por lo general son destruidas por células T que han sido activadas por péptidos extraños unidos a moléculas del MHC de superficie celular. Sin embargo, las células infectadas por virus también pueden emitir señales de la presencia de infecciones intracelulares al expresar sobre sus superficies proteínas víricas que pueden ser reconocidas por anticuerpos. Las células a las cuales se unen esos anticuerpos pueden ser eliminadas entonces por una célula linfoide no T ni B llamada linfocito citolítico natural (linfocito NK), que se describió en el capítulo 2. Los linfocitos NK son células linfoides grandes con gránulos intracelulares prominentes; constituyen una pequeña fracción de las células linfoides de sangre periférica. No portan receptores específicos de antígeno conocidos, pero tienen la capacidad de reconocer y matar un rango limitado de células anormales. Se descubrieron por vez primera debido a su capacidad para eliminar algunas células tumorales, pero ahora se sabe que tienen importancia en la inmunidad innata.

La destrucción de células diana cubiertas con anticuerpos por linfocitos NK se llama **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)** y se activa cuando anticuerpos unidos a la superficie de una célula interactúan con receptores Fc sobre el linfocito NK (fig. 9-34). Éstos expresan el receptor FcγRIII (CD16), que reconoce las subclases IgG1 e IgG3. El mecanismo de ataque es exactamente análogo al de las células T citotóxicas; involucra la liberación de gránulos citoplásmicos que contienen perforina y granzimas (sección 8-28). Todavía no se ha establecido por completo la importancia de la ADCC en la defensa contra infecciones por bacterias o virus. No obstante, la ADCC representa aún otro mecanismo mediante el cual, por medio de ocupación de un receptor Fc, los anticuerpos pueden dirigir un ataque específico de antígeno mediante una célula efectora que en sí carece de especificidad para el antígeno.

9-24 Las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos activados se unen a anticuerpos IgE por medio del receptor Fcε de alta afinidad

Cuando los agentes patógenos cruzan barreras epiteliales y establecen un foco local de infección, el huésped debe movilizar sus defensas y dirigirlas hacia el sitio de crecimiento del agente patógeno. Un mecanismo mediante el cual se logra esto es activar un tipo de célula especializada conocida como una **célula cebada**. Éstas son células grandes que exhiben gránulos citoplásmicos distintivos portadores de una mezcla de mediadores químicos, entre ellos histamina, que actúan con rapidez para aumentar la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales. Las células cebadas tienen un aspecto característico después de su tinción con el colorante azul de toluidina, que las hace fácilmente identificables en los tejidos (fig. 1-4). Se encuentran en concentraciones particularmente altas en tejidos conjuntivos vascularizados localizados justo por debajo de superficies epiteliales, incluyendo los tejidos submucosos del tubo digestivo y de las vías respiratorias, y en la dermis que yace justo por debajo de la superficie de la piel.

Las células cebadas tienen receptores Fc específicos de IgE (FcεRI) y de IgG (FcγRIII) y pueden ser activadas para que liberen sus gránulos y para que secreten mediadores inflamatorios lipídicos y citocinas, por medio de anticuerpos unidos a estos receptores. Ya se mencionó que casi todos los receptores Fc se unen de manera estable a las regiones Fc de los anticuerpos sólo cuando estos se encuentran unidos al antígeno. En contraste, FcεRI se une a anticuerpos IgE monoméricos con muy alta afinidad, que se mide en aproximadamente 10^{10} M^{-1}. De este modo, incluso en las concentraciones bajas de IgE que circulan en individuos normales, una porción considerable de la IgE total está unida a al FcεRI ubicado sobre células cebadas en tejidos y sobre basófilos circulantes. Los eosinófilos también pueden expresar receptores Fc, pero sólo expresan FcεRI cuando son activados y reclutados en un sitio inflamatorio.

Aunque las células cebadas por lo general se relacionan de manera estable con la IgE unida, no se activan sólo por la unión de antígenos monoméricos a esta IgE. La

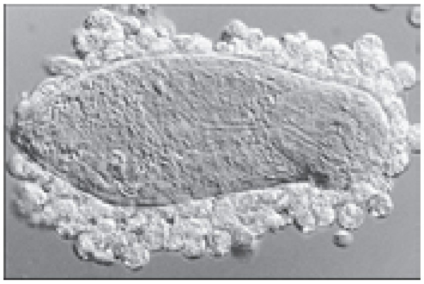


Fig. 9-33. Los eosinófilos atacan a una larva de esquistosoma en presencia de suero de un paciente infectado. Los parásitos más grandes, como los gusanos, no son ingeridos por fagocitos; sin embargo, cuando el gusano es cubierto con anticuerpo, en especial IgE, los eosinófilos pueden atacarlo al unirse al FcεRI mediante alta afinidad. Pueden ocurrir ataques semejantes por otras células portadoras de receptor en diferentes blancos mayores. Estas células liberan el contenido tóxico de sus gránulos directo al blanco, proceso conocido como exocitosis. Fotografía cortesía de A. Butterworth.

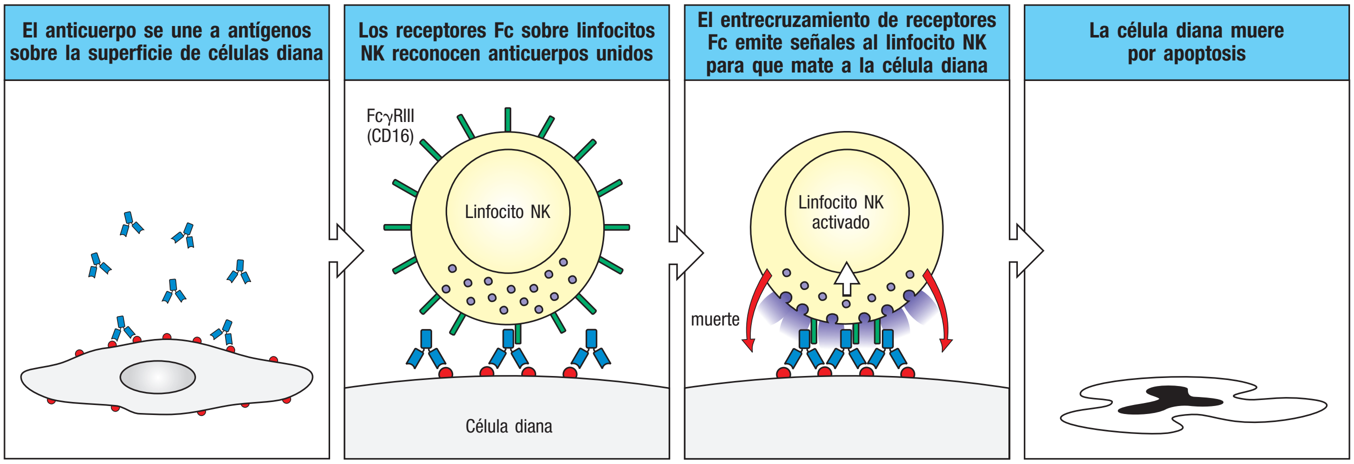
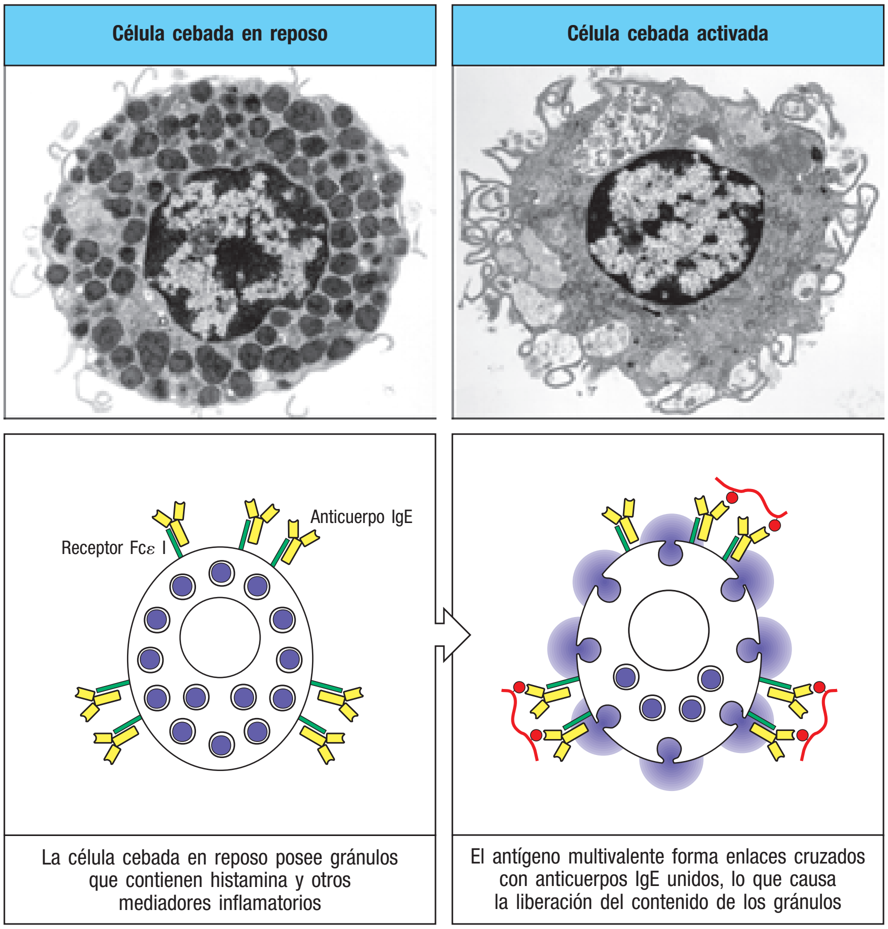

El anticuerpo se une a antígenos sobre la superficie de células diana
Los receptores Fc sobre linfocitos NK reconocen anticuerpos unidos
FcγRIII (CD16)
Linfocito NK
Célula diana
El entrecruzamiento de receptores Fc emite señales al linfocito NK para que mate a la célula diana
Linfocito NK activado
muerte
La célula diana muere por apoptosis

Fig. 9-34. Las células diana cubiertas por anticuerpos pueden ser eliminadas por linfocitos NK en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Los linfocitos NK (cap. 2) son células linfoides no T ni B, granulares, grandes, que tienen FcγRIII (CD16) sobre su superficie. Cuando estos linfocitos encuentran células cubiertas con anticuerpos IgG, rápidamente matan a la célula diana. Aún hay controversias respecto a la importancia de la ADCC en la defensa del hospedador o en el daño de los tejidos.

Fig. 9-35. La formación de enlaces cruzados de anticuerpos IgE sobre la superficie de las células cebadas induce la liberación rápida de mediadores inflamatorios. Las células cebadas son células grandes que se encuentran en el tejido conjuntivo, que pueden distinguirse por gránulos secretores que contienen numerosos mediadores inflamatorios. Se unen de manera estable a anticuerpos IgE monoméricos por medio del receptor Fcε I de muy alta afinidad. La formación de enlaces cruzados con antígenos de las moléculas de anticuerpo IgE unidas provoca la desgranulación rápida, lo que libera mediadores inflamatorios hacia el tejido circundante. Estos mediadores inducen inflamación local, lo que recluta en sitios de infección células y proteínas necesarias para la defensa del hospedador. Estas células también se activan durante reacciones alérgicas cuando los alergenos se unen a IgE sobre células cebadas. Fotografías cortesía de A. M. Dvorak.



Célula cebada en reposo

Célula cebada activada

La célula cebada en reposo posee gránulos que contienen histamina y otros mediadores inflamatorios

El antígeno multivalente forma enlaces cruzados con anticuerpos IgE unidos, lo que causa la liberación del contenido de los gránulos

activación de la célula cebada sólo ocurre cuando la IgE unida forma un enlace cruzado con antígeno multivalente. Esta señal activa a la célula cebada para que libere el contenido de sus gránulos, lo que ocurre en segundos (fig. 9-35), para que sintetice y libere mediadores lipídicos como prostaglandina D_2 y leucotrieno C4, y para que secrete citocinas como TNF-α, lo que inicia una respuesta inflamatoria local. La desgranulación libera la histamina almacenada, lo que origina un incremento local del flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular que provoca con rapidez una acumulación de líquido y de proteínas de la sangre, incluso anticuerpos, en el tejido circundante. Poco después fluyen al interior células transportadas por la sangre, como leucocitos polimorfonucleares y, más tarde, macrófagos, eosinófilos y linfocitos efectores. Este flujo hacia adentro puede durar desde algunos minutos hasta algunas horas y produce una respuesta inflamatoria en el sitio de la infección. Así, las células cebadas forman parte del frente de defensas del hospedador contra agentes patógenos que ingresan al cuerpo a través de barreras epiteliales.

9-25 La activación de células accesorias mediada por IgE es importante en la resistencia a infecciones por parásitos

Se cree que las células cebadas desempeñan al menos tres funciones importantes en la defensa del hospedador. En primer lugar, su localización cerca de superficies corporales les permite reclutar elementos efectores tanto específicos como inespecíficos en sitios donde es más probable que los agentes infecciosos entren al medio interno. En segundo lugar, aumentan el flujo de linfa desde sitios de depósito de antígenos hasta los ganglios linfáticos regionales, donde los linfocitos indiferenciados se activan por vez primera. En tercer lugar, su capacidad para inducir la contracción muscular puede contribuir con la expulsión física de agentes patógenos de los pulmones o del intestino. Las células cebadas responden con rapidez a la unión del antígeno a anticuerpos IgE unidos a la superficie, y su activación da pie al reclutamiento y a la activación de basófilos y de eosinófilos, lo que contribuye más con la respuesta mediada por IgE. Cada vez hay más pruebas de que esas respuestas mediadas por IgE son cruciales para la defensa contra infestación parasitaria.

Una función de las células cebadas en la eliminación de parásitos la sugieren la acumulación de células cebadas en el intestino, conocida como **mastocitosis**, que acompaña a la infección por helmintos y observaciones en ratones mutantes W/W^V, que tienen una profunda deficiencia de células cebadas causada por mutación del gen c-*kit*. Estos ratones mutantes muestran una eliminación deficiente de los nematodos intestinales *Trichinella spiralis* y de especies de *Strongyloides*. La eliminación de *Strongyloides* está aún más deteriorada en ratones W/W^V que carecen de IL-3 y que por lo tanto tampoco producen basófilos. En consecuencia, tanto las células cebadas como los basófilos parecen contribuir con la defensa contra estos parásitos helmintos. Otra evidencia también orienta hacia la importancia de anticuerpos IgE y eosinófilos en la defensa contra parásitos. Las infecciones por ciertas clases de parásitos, en particular helmintos, se relacionan en gran medida con la producción de anticuerpos IgE y con la presencia de un número anormalmente grande de eosinófilos (eosinofilia) en la sangre y en los tejidos. Además, experimentos en ratones muestran que el agotamiento de eosinófilos por antisueros antieosinófilo policlonales incrementa la gravedad de la infección por el parásito helminto *Schistosoma mansoni*. Los eosinófilos parecen ser la causa directa de la destrucción de los helmintos; el análisis de tejidos infectados muestra eosinófilos desgranulados que se adhieren a helmintos, y experimentos *in vitro* han mostrado que los eosinófilos pueden matar *S. mansoni* en presencia de anticuerpos antiesquistosoma IgE, IgG o IgA específicos (fig. 9-31).

Las funciones de la IgE, de las células cebadas, de los basófilos y de los eosinófilos también pueden observarse en la resistencia a la alimentación de garrapatas ixodes hematófagas. La piel en el sitio de una mordedura de garrapata muestra células cebadas desgranuladas y una acumulación de basófilos y de eosinófilos desgranulados, un indicador de activación reciente. La resistencia a la alimentación subsiguiente por estas garrapatas aparece después de la primera exposición, lo que sugiere un mecanismo inmunitario específico. Los ratones con deficiencia de células cebadas no muestran esa resistencia adquirida a las garrapatas, y en los cobayos la disminución de basófilos o de eosinófilos mediante anticuerpos policlonales específicos también aminora la resistencia a la alimentación por garrapatas. Por último, experimentos recientes han demostrado que la resistencia a garrapatas en ratones está mediada por anticuerpos IgE específicos.

De esta manera, muchos estudios clínicos y experimentos apoyan una participación para este sistema de unión de IgE al FcεRI de alta afinidad en la resistencia del hospedador a agentes patógenos que ingresan a través de los epitelios. El mismo sistema explica muchos de los síntomas en enfermedades alérgicas, como el asma y la fiebre del heno, y en la respuesta conocida como anafilaxia sistémica, que pone en peligro la vida (cap. 13).

Resumen

Los agentes patógenos cubiertos por anticuerpos son reconocidos por células efectoras mediante receptores Fc que se unen a una gama de regiones constantes (porciones Fc) proporcionadas por los anticuerpos unidos al agente patógeno. La unión activa la célula y desencadena la destrucción del agente patógeno mediante fagocitosis o liberación de gránulos, o ambas. Los receptores Fc comprenden una familia de proteínas, cada una de las cuales reconoce inmunoglobulinas de isotipos particulares. Los receptores Fc localizados sobre macrófagos y sobre neutrófilos reconocen las regiones constantes de anticuerpos IgG o IgA unidos a un agente patógeno, y activan la fagocitosis y la destrucción de bacterias cubiertas con IgG o IgA. La unión al receptor Fc también induce la producción de agentes microbicidas en las vesículas intracelulares del fagocito. Los eosinófilos son importantes en la eliminación de parásitos demasiado grandes como para ser fagocitados: portan receptores Fc específicos de la región constante de IgG, así como receptores de alta afinidad para IgE; la agregación de estos receptores desencadena la liberación de sustancias tóxicas sobre la superficie del parásito. Los linfocitos NK, las células cebadas hísticas y los basófilos de la sangre también liberan el contenido de sus gránulos cuando se ocupan sus receptores Fc. El receptor de alta afinidad para IgE se expresa de modo constitutivo en las células cebadas y en los basófilos y es inducido en eosinófilos activados. Difiere de otros receptores Fc por su capacidad de unión a anticuerpos monoméricos libre, lo que permite que haya una respuesta inmediata a agentes patógenos en su sitio de primer ingreso a los tejidos. Cuando IgE unida a la superficie de una célula cebada se agrega por medio de unión al antígeno, desencadena la liberación de histamina y de muchos otros mediadores que aumentan el flujo sanguíneo hacia sitios de infección; por ello reclutan anticuerpos y células efectoras en dichos sitios. Las células cebadas se encuentran principalmente por debajo de las superficies epiteliales de la piel y por debajo de la membrana basal del tubo digestivo y de las vías respiratorias. Su activación por sustancias inocuas causa muchos de los síntomas de reacciones alérgicas agudas (cap. 13).

Resumen del capítulo 9

La respuesta inmunitaria humoral a las infecciones involucra la producción de anticuerpos por células plasmáticas derivadas de linfocitos B, la unión de estos anticuerpos al agente patógeno y la eliminación de este último por células fagocíticas y moléculas del sistema inmunitario humoral. La producción de anticuerpos por lo general requiere la acción de células T auxiliares específicas de un fragmento peptídico del antígeno reconocido por la célula B. A continuación la célula B prolifera y se diferencia, primero en la frontera entre las zonas T y B en tejidos linfoides secundarios, después en el borde entre la zona T y la pulpa roja y finalmente en el centro germinal, donde la hipermutación somática diversifica los receptores de célula B expresados por una clona de células B. Las células B que se unen al antígeno con mayor avidez son seleccionadas para diferenciación adicional mediante el requerimiento continuo de contacto con antígeno y el requerimiento de la presentación de péptidos derivados de antígeno a células T auxiliares en el centro germinal. Estos eventos permiten que la afinidad por anticuerpos incremente en el transcurso de una respuesta inmunitaria, en particular en respuestas repetidas al mismo antígeno. Las células T auxiliares también dirigen eventos de cambio de clase, lo que lleva a la producción de anticuerpos de diversas clases que pueden distribuirse en diversos compartimientos corporales.

La IgM se produce de manera natural por las células B-1, así como en etapas tempranas de la respuesta de células convencionales o B-2. Esta inmunoglobulina tiene importancia en la protección contra infecciones en el torrente sanguíneo, mientras que los isotipos secretados más tarde, como la IgG, se difunden en los tejidos. Ciertos agentes patógenos que tienen determinantes antigénicos muy repetitivos y expresan mitógenos que estimulan de modo intrínseco a las células B pueden desencadenar la síntesis de IgM y de algo de IgG de manera independiente del auxilio de células T. Esos antígenos se llaman antígenos TI y el anticuerpo cuya síntesis se desencadena por estos antígenos puede proporcionar una respuesta inmunitaria protectora temprana. La IgA multimérica se produce en la lámina propia y se transporta a través de superficies epiteliales, mientras que la IgE se produce en pequeñas cantidades y se une con avidez a la superficie de las células cebadas. Los anticuerpos que se adhieren con alta afinidad a sitios cruciales sobre toxinas, virus y bacterias pueden neutralizarlos. Sin embargo, los agentes patógenos y sus productos son destruidos y eliminados del cuerpo en su mayor parte por medio de la captación al interior de los fagocitos y de la degradación dentro de dichas células. Los anticuerpos que cubren agentes patógenos se unen a receptores Fc ubicados sobre fagocitos que, de esta manera, son inducidos para fagocitar el agente patógeno y destruirlo. La unión de regiones C de anticuerpo a receptores Fc sobre otras células conduce a la exocitosis de mediadores almacenados; esto tiene particular importancia en infecciones por parásitos, en las cuales las células cebadas que expresan Fcε, y eosinófilos activados son desencadenados por la unión de antígenos a anticuerpos IgE para liberar mediadores inflamatorios directamente sobre la superficie de los parásitos. Los anticuerpos también pueden iniciar la destrucción de agentes patógenos al activar el sistema del complemento. Los componentes de dicho sistema pueden opsonizar agentes patógenos para su captación por fagocitos, reclutar fagocitos en sitios de infección y destruir de modo directo agentes patógenos al crear poros sobre su membrana celular. Los receptores para componentes del complemento y los receptores Fc a menudo actúan de manera sinérgica en la activación de la captación y de la destrucción de agentes patógenos y complejos inmunitarios. De este modo, la respuesta inmunitaria humoral se dirige hacia el agente patógeno infectante mediante la producción de anticuerpos específicos; sin embargo, las acciones efectoras de dicho anticuerpo están determinadas por su isotipo de cadena pesada, que determina su clase, y son los mismos para todos los agentes patógenos unidos por un anticuerpo de una clase particular.

Preguntas

9-1 *Descríbanse los requerimientos para la activación de células B indiferenciadas por un antígeno dependiente del timo.*

9-2 *Compárense células B maduras, plasmablastos y células plasmáticas en cuanto a proliferación, secreción de anticuerpos, lapso de vida y localización en el cuerpo.*

9-3 *Compárense las propiedades y las funciones de los anticuerpos de las clases IgM e IgG.*

9-4 *Compárese la respuesta de las células B con los dos tipos de antígenos independientes del timo.*

9-5 *¿Cuál de las clases de anticuerpos activa principalmente a las células cebadas? ¿Cómo lo hace y cuáles son los resultados? ¿Contra cuál tipo de agente patógeno se dirige principalmente esta clase de anticuerpo? ¿Qué reacción indeseable provoca este anticuerpo?*

9-6 *Descríbanse dos diferentes maneras en las cuales podrían producirse anticuerpos que no son IgM contra un antígeno polisacárido.*

9-7 *Descríbase el proceso del cual depende el fenómeno de maduración de la afinidad de la respuesta de anticuerpo. ¿Dónde ocurre principalmente la maduración de la afinidad?*

9-8 *¿De qué modo interactúan los anticuerpos con el sistema del complemento para liberar al cuerpo de agentes patógenos?*

9-9 *¿Qué clases de anticuerpos maternos se esperaría encontrar en un recién nacido alimentado con leche materna y de qué manera llegaron ahí?*

Referencias generales

Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., and MacLennan, I.C.: **Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens.** *Eur. J. Immunol.* 1991, **21:**2951–2962.

Metzger, H. (ed): *Fc Receptors and the Action of Antibodies*, 1st edn. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1990.

Rajewsky, K.: **Clonal selection and learning in the antibody system.** *Nature* 1996, **381:**751–758.

Referencias de sección

9-1 La respuesta inmunitaria humoral inicia cuando células B que se unen a antígenos reciben señales emitidas por células T auxiliares o por ciertos antígenos microbianos solos

Gulbranson-Judge, A., and MacLennan, I.: **Sequential antigen-specific growth of T cells in the T zones and follicles in response to pigeon cytochrome c.** *Eur. J. Immunol.* 1996, **26:**1830–1837.

9-2 Las respuestas de las células B a los antígenos aumentan por la coligadura del correceptor de célula B

Barrington, R.A., Zhang, M., Zhong, X., Jonsson, H., Holodick, N., Cherukuri, A., Pierce, S.K., Rothstein, T.L., and Carroll, M.C.: **CD21/CD19 coreceptor signaling promotes B cell survival during primary immune responses.** *J. Immunol.* 2005, **175:**2859–2867.

Fearon, D.T., and Carroll, M.C.: **Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:393–422.

O'Rourke, L., Tooze, R., and Fearon, D.T.: **Co-receptors of B lymphocytes.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9:**324–329.

Rickert, R.C.: **Regulation of B lymphocyte activation by complement C3 and the B cell coreceptor complex.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17:**237–243.

9-3 Las células T auxiliares activan a células B que reconocen el mismo antígeno

Eskola, J., Peltola, H., Takala, A.K., Kayhty, H., Hakulinen, M., Karanko, V., Kela, E., Rekola, P., Ronnberg, P.R., Samuelson, J.S., et al. **Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy.** *N. Engl. J. Med.* 1987, **317**:717–722.

Lanzavecchia, A.: **Receptor-mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes.** *Annu. Rev. Immunol.* 1990, **8:**773–793.

MacLennan, I.C.M., Gulbranson-Judge, A., Toellner, K.M., Casamayor-Palleja, M., Chan, E., Sze, D.M.Y., Luther, S.A., and Orbea, H.A.: **The changing preference of T and B cells for partners as T-dependent antibody responses develop.** *Immunol. Rev*. 1997, **156:**53–66.

McHeyzer-Williams, L.J., Malherbe, L.P., and McHeyzer-Williams, M.G.: **Helper T-cell-regulated B cell immunity.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **311:**59–83.

Parker, D.C.: **T cell-dependent B-cell activation.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **11:**331–340.

9-4 Péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC de clase II propias sobre células B activan a las células T para que sinteticen moléculas unidas a membrana y secretadas que pueden activar a una célula B

Jaiswal, A.I., and Croft, M.: **CD40 ligand induction on T cell subsets by peptide-presenting B cells.** *J. Immunol.* 1997, **159:**2282–2291.

Kalled, S.L.: **Impact of the BAFF/BR3 axis on B cell survival, germinal center maintenance and antibody production.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:290–296.

Lane, P., Traunecker, A., Hubele, S., Inui, S., Lanzavecchia, A., and Gray, D.: **Activated human T cells express a ligand for the human B cell-associated antigen CD40 which participates in T cell-dependent activation of B lymphocytes.** *Eur. J. Immunol.* 1992, **22:**2573–2578.

Mackay, F., and Browning, J.L.: **BAFF: a fundamental survival factor for B-cells.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2:**465–475.

Noelle, R.J., Roy, M., Shepherd, D.M., Stamenkovic, I., Ledbetter, J.A., and Aruffo, A.: **A 39-kDa protein on activated helper T cells binds CD40 and transduces the signal for cognate activation of B cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1992, **89:**6550–6554.

Shanebeck, K.D., Maliszewski, C.R., Kennedy, M.K., Picha, K.S., Smith, C.A., Goodwin, R.G., and Grabstein, K.H.: **Regulation of murine B cell growth and differentiation by CD30 ligand.** *Eur. J. Immunol.* 1995, **25:**2147–2153.

Sharpe, A.H., and Freeman, G.J.: **The B7-CD28 superfamily.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2:**116–126.

Valle, A., Zuber, C.E., Defrance, T., Djossou, O., De, R.M., and Banchereau, J.: **Activation of human B lymphocytes through CD40 and interleukin 4.** *Eur. J. Immunol.* 1989, **19:**1463–1467.

Yoshinaga, S.K., Whoriskey, J.S., Khare, S.D., Sarmiento, U., Guo, J., Horan, T., Shih, G., Zhang, M., Coccia, M.A., Kohno, T. *et al.*: **T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS.** *Nature* 1999, **402:**827–832.

9-5 Las células B que se han unido a un antígeno mediante su receptor de célula B son atrapadas en las zonas de células T de tejidos linfoides secundarios

Cahalan, M.D., and Parker, I.: **Close encounters of the first and second kind: T-DC and T-B interactions in the lymph node.** *Semin. Immunol.* 2005, **17**:442–451.

Garside, P., Ingulli, E., Merica, R.R., Johnson, J.G., Noelle, R.J., and Jenkins, M.K.: **Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node.** *Science* 1998, **281:**96–99.

Jacob, J., Kassir, R., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. I. The architecture and dynamics of responding cell population.** *J. Exp. Med.* 1991, **173:**1165–1175.

Okada, T., and Cyster, J.G.: **B cell migration and interactions in the early phase of antibody responses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006, **18**:278–285.

Pape, K.A., Kouskoff, V., Nemazee, D., Tang, H.L., Cyster, J.G., Tze, L.E., Hippen, K.L., Behrens, T.W., and Jenkins, M.K.: **Visualization of the genesis and fate of isotype-switched B cells during a primary immune response.** *J. Exp. Med.* 2003, **197:**1677–1687.

9-6 Las células plasmáticas secretoras de anticuerpos se diferencian a partir de células B activadas

Moser, K., Tokoyoda, K., Radbruch, A., MacLennan, I., Manz, R.A.: **Stromal niches, plasma cell differentiation and survival.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006, **18:**265–270.

Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dorner, T., Hiepe, F.: **Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6:**741–750.

Sciammas, R., and Davis, M.M.: **Blimp-1; immunoglobulin secretion and the switch to plasma cells.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005, **290:**201–224.

Shapiro-Shelef M, Calame K.: **Regulation of plasma-cell development.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5:**230–242.

9-7 La segunda fase de una respuesta inmunitaria de células B primaria ocurre cuando las células B activadas migran hacia folículos y proliferan para formar centros germinales

Brachtel, E.F., Washiyama, M., Johnson, G.D., Tenner-Racz, K., Racz, P., and MacLennan, I.C.: **Differences in the germinal centres of palatine tonsils and lymph nodes.** *Scand. J. Immunol.* 1996, **43:**239–247.

Camacho, S.A., Kosco-Vilbois, M.H., and Berek, C.: **The dynamic structure of the germinal center.** *Immunol. Today* 1998, **19:**511–514.

Cozine, C.L., Wolniak, K.L., and Waldschmidt, T.J..: **The primary germinal center response in mice.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17:**298–302.

Jacob, J., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. II. A common clonal origin for periarteriolar lymphoid sheath-associated foci and germinal centers.** *J. Exp. Med.* 1992, **176:**679–687.

Jacob, J., Przylepa, J., Miller, C., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. III. The kinetics of V region mutation and selection in germinal center B cells.** *J. Exp. Med.* 1993, **178:**1293–1307.

Kelsoe, G.: **The germinal center: a crucible for lymphocyte selection.** *Semin. Immunol.* 1996, **8:**179–184.

MacLennan, I.C.: **Germinal centers still hold secrets.** *Immunity* 2005, **22:**656–657.

MacLennan, I.C.M.: **Germinal centers.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12:**117–139.

9-8 Las células B del centro germinal experimentan hipermutación somática de la región V y se seleccionan las células con mutaciones que mejoran la afinidad por el antígeno

Clarke, S.H., Huppi, K., Ruezinsky, D., Staudt, L., Gerhard, W., and Weigert, M.: **Inter- and intraclonal diversity in the antibody response to influenza hemagglutinin.** *J. Exp. Med.* 1985, **161:**687–704.

Jacob, J., Kelsoe, G., Rajewsky, K., and Weiss, U.: **Intraclonal generation of antibody mutants in germinal centres.** *Nature* 1991, **354:**389–392.

Li, Z., Woo, C.J., Iglesias-Ussel, M.D., Ronai, D., and Scharff, M.D.: **The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination.** *Genes Dev.* 2004, **18:**1–11.

Odegard, V.H., and Schatz, D.G.: **Targeting of somatic hypermutation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:573–583.

Shlomchik, M.J., Litwin, S., and Weigert, M.: **The influence of somatic mutation on clonal expansion.** *Prog. Immunol. Proc. 7th Int. Cong. Immunol.* 1990, **7:**415–423.

Ziegner, M., Steinhauser, G., and Berek, C.: **Development of antibody diversity in single germinal centers: selective expansion of high-affinity variants.** *Eur. J. Immunol.* 1994, **24:**2393–2400.

9-9 El cambio de clase en respuestas de anticuerpos dependientes del timo requiere la expresión de ligando CD40 por la célula T auxiliar y es dirigido por citocinas

Francke, U., and Ochs, H.D.: **The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome.** *Cell* 1993, **72:**291–300.

Jumper, M., Splawski, J., Lipsky, P., and Meek, K.: **Ligation of CD40 induces sterile transcripts of multiple Ig H chain isotypes in human B cells.** *J. Immunol.* 1994, **152:**438–445.

Litinskiy, M.B., Nardelli, B., Hilbert, D.M., He, B., Schaffer, A., Casali, P., and Cerutti, A.: **DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL.** *Nat. Immunol.* 2002, **3:**822–829.

MacLennan, I.C., Toellner, K.M., Cunningham, A.F., Serre, K., Sze, D.M., Zuniga, E., Cook, M.C., and Vinuesa, C.G.: **Extrafollicular antibody responses.** *Immunol. Rev.* 2003, **194**:8–18.

Snapper, C.M., Kehry, M.R., Castle, B.E., and Mond, J.J.: **Multivalent, but not divalent, antigen receptor cross-linkers synergize with CD40 ligand for induction of Ig synthesis and class switching in normal murine B cells.** *J. Immunol.* 1995, **154:**1177–1187.

Stavnezer, J.: **Immunoglobulin class switching.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8:**199–205.

9-10 La ligadura del receptor de célula B y CD40, junto con contacto directo con células T, se requieren para sostener células B de centro germinal

Han, S., Hathcock, K., Zheng, B., Kepler, T.B., Hodes, R., and Kelsoe, G.: **Cellular interaction in germinal centers. Roles of CD40 ligand and B7-2 in established germinal centers.** *J. Immunol.* 1995, **155:**556–567.

Hannum, L.G., Haberman, A.M., Anderson, S.M., and Shlomchik, M.J.: **Germinal center initiation, variable gene region hypermutation, and mutant B cell selection without detectable immune complexes on follicular dendritic cells.** *J. Exp. Med.* 2000, **192:**931–942.

Humphrey, J.H., Grennan, D., and Sundaram, V.: **The origin of follicular dendritic cells in the mouse and the mechanism of trapping of immune complexes on them.** *Eur. J. Immunol.* 1984, **14:**859–864.

Liu, Y.J., Joshua, D.E., Williams, G.T., Smith, C.A., Gordon, J., and MacLennan, I.C.M.: **Mechanism of antigen-driven selection in germinal centres.** *Nature* 1989, **342:**929–931.

Wang, Z., Karras, J.G., Howard, R.G., and Rothstein, T.L.: **Induction of bcl-x by CD40 engagement rescues sIg-induced apoptosis in murine B cells.** *J. Immunol.* 1995, **155:**3722–3725.

9-11 Las células B de centro germinal se diferencian en células plasmáticas o en células de memoria

Coico, R.F., Bhogal, B.S., and Thorbecke, G.J.: **Relationship of germinal centers in lymphoid tissue to immunologic memory. IV. Transfer of B cell memory with lymph node cells fractionated according to their receptors for peanut agglutinin.** *J. Immunol.* 1983, **131:**2254–2257.

Koni, P.A., Sacca, R., Lawton, P., Browning, J.L., Ruddle, N.H., and Flavell, R.A.: **Distinct roles in lymphoid organogenesis for lymphotoxins α and β revealed in lymphotoxin α-deficient mice.** *Immunity* 1997, **6:**491–500.

Matsumoto, M., Lo, S.F., Carruthers, C.J.L., Min, J., Mariathasan, S., Huang, G., Plas, D.R., Martin, S.M., Geha, R.S., Nahm, M.H., and Chaplin, D.D.: **Affinity maturation without germinal centres in lymphotoxin-α-deficient mice.** *Nature* 1996, **382:**462–466.

Omori, S.A., Cato, M.H., Anzelon-Mills, A., Puri, K.D., Shapiro-Shelef, M., Calame, K., and Rickert, R.C.: **Regulation of class-switch recombination and plasma cell differentiation by phosphatidylinositol 3-kinase signaling.** *Immunity*, 2006, **25:**545–557.

Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E.O., Inamine, A., Smith, K.G., Dorner, T., and and Hiepe, F.: **Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:741–750.

Schebesta, M., Heavey, B., and Busslinger, M.: **Transcriptional control of B-cell development.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14:**216–223.

Tew, J.G., DiLosa, R.M., Burton, G.F., Kosco, M.H., Kupp, L.I., Masuda, A., and Szakal, A.K.: **Germinal centers and antibody production in bone marrow.** *Immunol. Rev.* 1992, **126:**99–112.

9-12 Las respuestas de las células B a antígenos bacterianos que tienen la capacidad intrínseca de activar células B no requieren la ayuda de las células T

Anderson, J., Coutinho, A., Lernhardt, W., and Melchers, F.: **Clonal growth and maturation to immunoglobulin secretion in vitro of every growth-inducible B lymphocyte.** *Cell* 1977, **10:**27–34.

Dubois, B., Vanbervliet, B., Fayette, J., Massacrier, C., Kooten, C.V., Briere, F., Banchereau, J., and Caux, C.: **Dendritic cells enhance growth and differentiation of CD40-activated B lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1997, **185:**941–952.

Garcia De Vinuesa, C., Gulbranson-Judge, A., Khan, M., O'Leary, P., Cascalho, M., Wabl, M., Klaus, G.G., Owen, M.J., and MacLennan, I.C.: **Dendritic cells associated with plasmablast survival.** *Eur. J. Immunol.* 1999, **29:**3712–3721.

9-13 Las respuestas de las células B a polisacáridos bacterianos no requieren la colaboración de células T específicas de péptido

Balazs, M., Martin, F., Zhou, T., and Kearney, J.: **Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses.** *Immunity* 2002, **17:**341–352.

Craxton, A., Magaletti, D., Ryan, E.J., and Clark, E.A.: **Macrophage- and dendritic cell-dependent regulation of human B-cell proliferation requires the TNF family ligand BAFF.** *Blood* 2003, **101:**4464–4471.

Fagarasan, S., and Honjo, T.**: T-independent immune response: new aspects of B cell biology.** *Science* 2000, **290:**89–92.

MacLennan, I., and Vinuesa, C.: **Dendritic cells, BAFF, and APRIL: innate players in adaptive antibody responses.** *Immunity* 2002, **17:**341–352.

Mond, J.J., Lees, A., and Snapper, C.M.: **T cell-independent antigens type 2.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13:**655–692.

Snapper, C.M.: **Differential regulation of protein- and polysaccharide-specific Ig isotype production in vivo in response to intact Streptococcus pneumoniae.** *Curr. Protein Pept. Sci.* 2006, **7**:295–305.

Snapper, C.M., Shen, Y., Khan, A.Q,. Colino, J., Zelazowski, P., Mond, J.J., Gause, W.C., and Wu, Z.Q.: **Distinct types of T-cell help for the induction of a humoral immune response to Streptococcus pneumoniae.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:308–311.

9-14 Anticuerpos de diferentes clases operan en distintos lugares y tienen distintas funciones efectoras

Cebra, J.J.: **Influences of microbiota on intestinal immune system development.** *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, **69:**1046S-1051S.

Clark, M.R.: **IgG effector mechanisms.** *Chem. Immunol.* 1997, **65:**88–110.

Herrod, H.G.: **IgG subclass deficiency.** *Allergy Proc.* 1992, **13:**299–302.

Janeway, C.A., Rosen, F.S., Merler, E., and Alper, C.A.: *The Gamma Globulins*, 2nd edn. Boston, Little Brown and Co., 1967.

Suzuki, K., Meek, B., Doi, Y., Muramatsu, M., Chiba, T., Honjo, T., and Fagarasan, S.: **Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101:**1981–1986.

Ward, E.S., and Ghetie, V.: **The effector functions of immunoglobulins: implications for therapy.** *Ther. Immunol.* 1995, **2:**77–94.

9-15 Las proteínas de transporte que se unen a las regiones Fc de los anticuerpos transportan isotipos particulares a través de barreras epiteliales

Burmeister, W.P., Gastinel, L.N., Simister, N.E., Blum, M.L., and Bjorkman, P.J.: **Crystal structure at 2.2 Å resolution of the MHC-related neonatal Fc receptor.** *Nature* 1994, **372:**336–343.

Corthesy, B., and Kraehenbuhl, J.P.: **Antibody-mediated protection of mucosal surfaces.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999, **236:**93–111.

Ghetie, V., and Ward, E.S.: **Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18:**739–766.

Lamm, M.E.: **Current concepts in mucosal immunity. IV. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense.** *Am. J. Physiol.* 1998, **274:** G614–G617.

Mostov, K.E.: **Transepithelial transport of immunoglobulins.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12:**63–84.

Simister, N.E., and Mostov, K.E.: **An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens.** *Nature* 1989, **337:**184–187.

9-16 Anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad pueden neutralizar toxinas bacterianas

y

9-17 Los anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad pueden inhibir la capacidad infecciosa de los virus

Brandtzaeg, P.: **Role of secretory antibodies in the defence against infections.** *Int. J. Med. Microbiol.* 2003, **293**:3–15.

Mandel, B.: **Neutralization of polio virus: a hypothesis to explain the mechanism and the one hit character of the neutralization reaction.** *Virology* 1976, **69:**500–510.

Possee, R.D., Schild, G.C., and Dimmock, N.J.: **Studies on the mechanism of neutralization of influenza virus by antibody: evidence that neutralizing antibody (anti-haemagglutinin) inactivates influenza virus in vivo by inhibiting virion transcriptase activity.** *J. Gen. Virol.* 1982, **58:**373–386.

Roost, H.P., Bachmann, M.F., Haag, A., Kalinke, U., Pliska, V., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Early high-affinity neutralizing anti-viral IgG responses without further overall improvements of affinity.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92:**1257–1261.

Sougioultzis, S., Kyne, L., Drudy, D., Keates, S., Maroo, S., Pothoulakis, C., Giannasca, P.J., Lee, C.K., Warny, M., Monath, T.P., and Kelly, C.P.: **Clostridium difficile toxoid vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea.** *Gastroenterology* 2005, **128**:764–770.

9-18 Los anticuerpos pueden bloquear la adherencia de las bacterias a las células hospedadoras

Fischetti, V.A., and Bessen, D.: **Effect of mucosal antibodies to M protein in colonization by group A streptococci,** in Switalski, L., Hook, M., and Beachery, E. (eds): *Molecular Mechanisms of Microbial Adhesion.* New York, Springer, 1989.

Wizemann, T.M., Adamou, J.E., and Langermann, S.: **Adhesins as targets for vaccine development.** *Emerg. Infect. Dis.* 1999, **5**:395–403.

9-19 Los complejos anticuerpo:antígeno activan la vía clásica del complemento al unirse a C1q

Cooper, N.R.: **The classical complement pathway. Activation and regulation of the first complement component.** *Adv. Immunol.* 1985, **37:**151–216.

Perkins, S.J., and Nealis, A.S.: **The quaternary structure in solution of human complement subcomponent C1r$_2$C1s$_2$.** *Biochem. J.* 1989, **263:**463–469.

9-20 Los receptores del complemento tienen importancia en la eliminación de complejos inmunitarios de la circulación

Nash, J.T., Taylor, P.R., Botto, M., Norsworthy, P.J., Davies, K.A., and Walport, M.J.: **Immune complex processing in C1q-deficient mice.** *Clin. Exp. Immunol.* 2001, **123:**196–202.

Nash, J.T., Taylor, P.R., Botto, M., Norsworthy, P.J., Davies, K.A., Walport, M.J., Schifferli, J.A., and Taylor, J.P.: **Physiologic and pathologic aspects of circulating immune complexes.** *Kidney Int.* 1989, **35:**993–1003.

Schifferli, J.A., Ng, Y.C., and Peters, D.K.: **The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes.** *N. Engl. J. Med.* 1986, **315:**488–495.

Walport, M.J., Davies, K.A., and Botto, M.: **C1q and systemic lupus erythematosus.** *Immunobiology* 1998, **199:**265–285.

9-21 Los receptores Fc de células accesorias son receptores de señalización específicos para Ig de diferentes clases

Kinet, J.P., and Launay, P.: **Fc α/microR: single member or first born in the family?** *Nat. Immunol.* 2000, **1:**371–372.

Ravetch, J.V., and Bolland, S.: **IgG Fc receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19:**275–290.

Ravetch, J.V., and Clynes, R.A.: **Divergent roles for Fc receptors and complement *in vivo*.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16:**421–432.

Shibuya, A., Sakamoto, N., Shimizu, Y., Shibuya, K., Osawa, M., Hiroyama, T., Eyre, H.J., Sutherland, G.R., Endo, Y., Fujita, T. *et al*: **Fc α/μ receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes.** *Nat. Immunol.* 2000, **1:**441–446.

Stefanescu, R.N., Olferiev M., Liu, Y., and Pricop, L.: I**nhibitory Fc gamma receptors: from gene to disease.** *J. Clin. Immunol.* 2004, **24**:315–326.

9-22 Los receptores Fc son activados por anticuerpos unidos a la superficie de agentes patógenos y les permiten a los fagocitos que los portan ingerir agentes patógenos y destruirlos

Gounni, A.S., Lamkhioued, B., Ochiai, K., Tanaka, Y., Delaporte, E., Capron, A., Kinet, J.P., and Capron, M.: **High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites.** *Nature* 1994, **367:**183–186.

Karakawa, W.W., Sutton, A., Schneerson, R., Karpas, A., and Vann, W.F.: **Capsular antibodies induce type-specific phagocytosis of capsulated *Staphylococcus aureus* by human polymorphonuclear leukocytes.** *Infect. Immun.* 1986, **56:**1090–1095.

9-23 Los receptores Fc activan linfocitos NK para destruir dianas cubiertas con anticuerpos

Lanier, L.L., and Phillips, J.H.: **Evidence for three types of human cytotoxic lymphocyte.** *Immunol. Today* 1986, **7:**132.

Leibson, P.J.: **Signal transduction during natural killer cell activation: inside the mind of a killer.** *Immunity* 1997, **6:**655–661.

Sulica, A., Morel, P., Metes, D., and Herberman, R.B.: **Ig-binding receptors on human NK cells as effector and regulatory surface molecules.** *Int. Rev. Immunol.* 2001, **20**:371–414.

Takai, T.: **Multiple loss of effector cell functions in FcR γ-deficient mice.** *Int. Rev. Immunol.* 1996, **13:**369–381.

9-24 Las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos activados se unen a anticuerpos IgE por medio del receptor Fcε de alta afinidad

Beaven, M.A., and Metzger, H.: **Signal transduction by Fc receptors: the FcεRI case.** *Immunol. Today* 1993, **14:**222–226.

Kalesnikoff, J., Huber, M., Lam, V., Damen, J.E., Zhang, J., Siraganian, R.P., and Krystal, G.: **Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival.** *Immunity* 2001, **14:**801–811.

Sutton, B.J., and Gould, H.J.: **The human IgE network.** *Nature* 1993, **366:**421–428.

9-25 La activación de células accesorias mediada por IgE es importante en la resistencia a infecciones por parásitos

Capron, A., and Dessaint, J.P.: **Immunologic aspects of schistosomiasis.** *Annu. Rev. Med.* 1992, **43:**209–218.

Capron, A., Riveau, G., Capron, M., and Trottein, F.: **Schistosomes: the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials.** *Trends Parasitol.* 2005, **21**:143–149.

Grencis, R.K.: **Th2-mediated host protective immunity to intestinal nematode infections.** *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1997, **352**:1377–1384.

Grencis, R.K., Else, K.J., Huntley, J.F., and Nishikawa, S.I.: **The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice.** *Parasite Immunol.* 1993, **15:**55–59.

Kasugai, T., Tei, H., Okada, M., Hirota, S., Morimoto, M., Yamada, M., Nakama, A., Arizono, N., and Kitamura, Y.: **Infection with *Nippostrongylus brasiliensis* induces invasion of mast cell precursors from peripheral blood to small intestine.** *Blood* 1995, **85:**1334–1340.

Ushio, H., Watanabe, N., Kiso, Y., Higuchi, S., and Matsuda, H.: **Protective immunity and mast cell and eosinophil responses in mice infested with larval *Haemaphysalis longicornis* ticks.** *Parasite Immunol.* 1993, **15:**209–214.

Dinámica de la inmunidad adaptativa

10

A lo largo del libro se han examinado de manera separada las dos respuestas inmunitarias, la innata y la adaptativa, que protegen al individuo contra microorganismos invasivos. En este capítulo se considera el modo en que las células y las moléculas del sistema inmunitario funcionan como un sistema de defensa integrado para eliminar o controlar un agente infeccioso, y cómo el sistema inmunitario adaptativo proporciona inmunidad a largo plazo. Este es el primero de varios capítulos en los que se considera la manera en que el sistema inmunitario funciona como un conjunto en la salud y la enfermedad. En el capítulo 11 se describe la función y las especializaciones del sistema inmunitario de las mucosas, que forman el primer frente de defensa contra casi todos los patógenos. En capítulos subsiguientes, se examina el modo en que las defensas inmunitarias pueden fallar, o se pueden producir respuestas inmunitarias indeseables, y cómo se puede manipular la respuesta inmunitaria para beneficiar al individuo.

En el capítulo 2 se describió cómo la inmunidad innata se pone en juego durante las fases más tempranas de una infección. Sin embargo, los patógenos han creado estrategias que en ocasiones les permiten eludir o vencer defensas inmunitarias innatas, y establecer un foco de infección desde el cual pueden diseminarse. En estas circunstancias, la respuesta inmunitaria innata prepara el terreno para la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa. La **respuesta inmunitaria primaria** ocurre contra un agente patógeno encontrado por primera vez, y se requieren varios días para la expansión y diferenciación clonales de linfocitos indiferenciados hacia células T efectoras y células B secretoras de anticuerpos (caps. 8 y 9). Estas células y estos anticuerpos casi siempre se dirigirán con eficacia al agente patógeno para eliminación (fig. 10-1).

Durante este periodo, también se establece la **memoria inmunitaria** específica. Esto asegura una reinducción rápida de anticuerpos y células T efectoras específicas para un antígeno ante encuentros subsiguientes con el mismo agente patógeno, lo que proporciona protección a largo plazo, y a veces de por vida, contra ese agente. La memoria inmunitaria se comenta en la última parte del capítulo. Las respuestas de memoria difieren en varios aspectos de las respuestas primarias. Se comentan las razones de esto, y lo que se sabe acerca de cómo se mantiene la memoria inmunitaria.

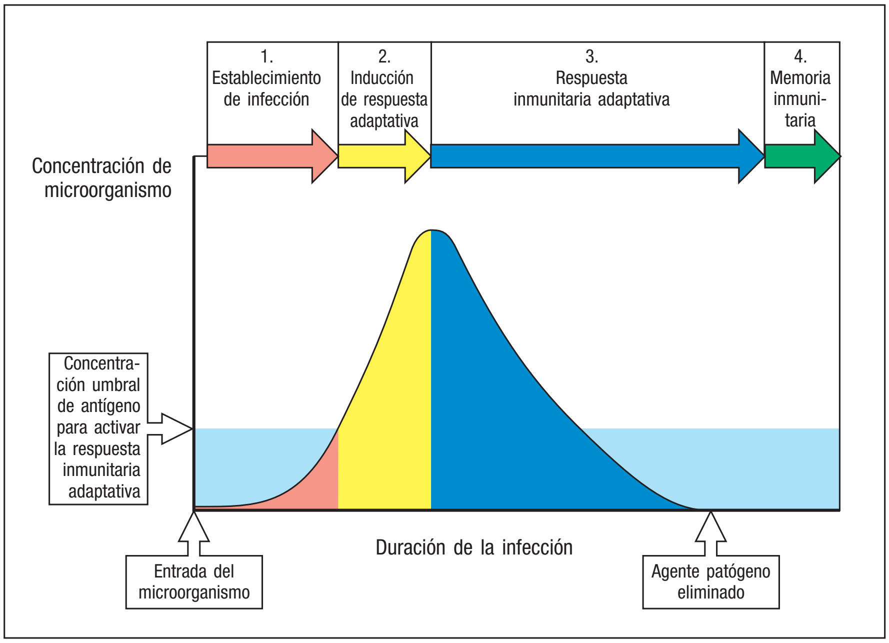

1.
Establecimiento de infección
2.
Inducción de respuesta adaptativa
3.
Respuesta inmunitaria adaptativa
4.
Memoria inmunitaria
Concentración de microorganismo
Concentración umbral de antígeno para activar la respuesta inmunitaria adaptativa
Entrada del microorganismo
Duración de la infección
Agente patógeno eliminado

Fig. 10-1. La evolución de una infección aguda típica que se elimina por una reacción inmunitaria adaptativa. 1. La concentración del agente patógeno infeccioso aumenta a medida que se replica. 2. Cuando el número de patógenos excede la dosis umbral de antígeno, necesaria para una respuesta adaptativa, la respuesta se inicia; el agente patógeno sigue creciendo, sólo retrasado por las respuestas del sistema inmunitario innato. En esta etapa, también empieza a inducirse la memoria inmunitaria. 3. Después de cuatro a siete días, las células y moléculas efectoras de la respuesta adaptativa empiezan a eliminar la infección. 4. Cuando la infección se elimina y la dosis de antígeno cae por debajo del umbral de respuesta, ésta cesa, pero los anticuerpos, las células efectoras residuales y la memoria inmunitaria en la mayoría de los casos proporcionan protección duradera contra una reinfección.

La evolución de la respuesta inmunitaria a la infección

La respuesta inmunitaria es un proceso dinámico, y tanto su naturaleza como su intensidad cambian con el tiempo. Empieza con respuestas consideradas como inespecíficas de la inmunidad innata, y se hace un tanto más específica sobre el agente patógeno, así como más potente a medida que la respuesta inmunitaria adaptativa se inicia y se desarrolla con rapidez. En esta parte del capítulo se comenta la manera en que las diferentes fases de una respuesta inmunitaria se organizan en espacio y tiempo, cómo aumentan tanto la fuerza como la precisión de la respuesta, de qué modo los cambios en las superficies celulares especializadas, moléculas y quimiocinas guían a los linfocitos efectores hacia el sitio apropiado de acción, y cómo estas células se regulan durante las diferentes etapas.

Una respuesta inmunitaria innata es un prerrequisito esencial para una respuesta inmunitaria adaptativa primaria, porque las moléculas coestimuladoras inducidas sobre células del sistema inmunitario innato durante su interacción con microorganismos son esenciales para la activación de los linfocitos específicos para un antígeno (cap. 8). Las células del sistema inmunitario innato emiten otras señales importantes en forma de citocinas secretadas que influyen sobre las características de la respuesta adaptativa, y la ajustan al tipo de agente patógeno encontrado. Para que esto suceda, células de diferentes ubicaciones deben participar en la coordinación de la activación específica de células T y B indiferenciadas; de esta manera, la migración de células hacia sitios precisos dentro de tejidos linfoides es crucial para la coordinación de una respuesta adaptativa.

10-1 La evolución de una infección puede dividirse en varias fases

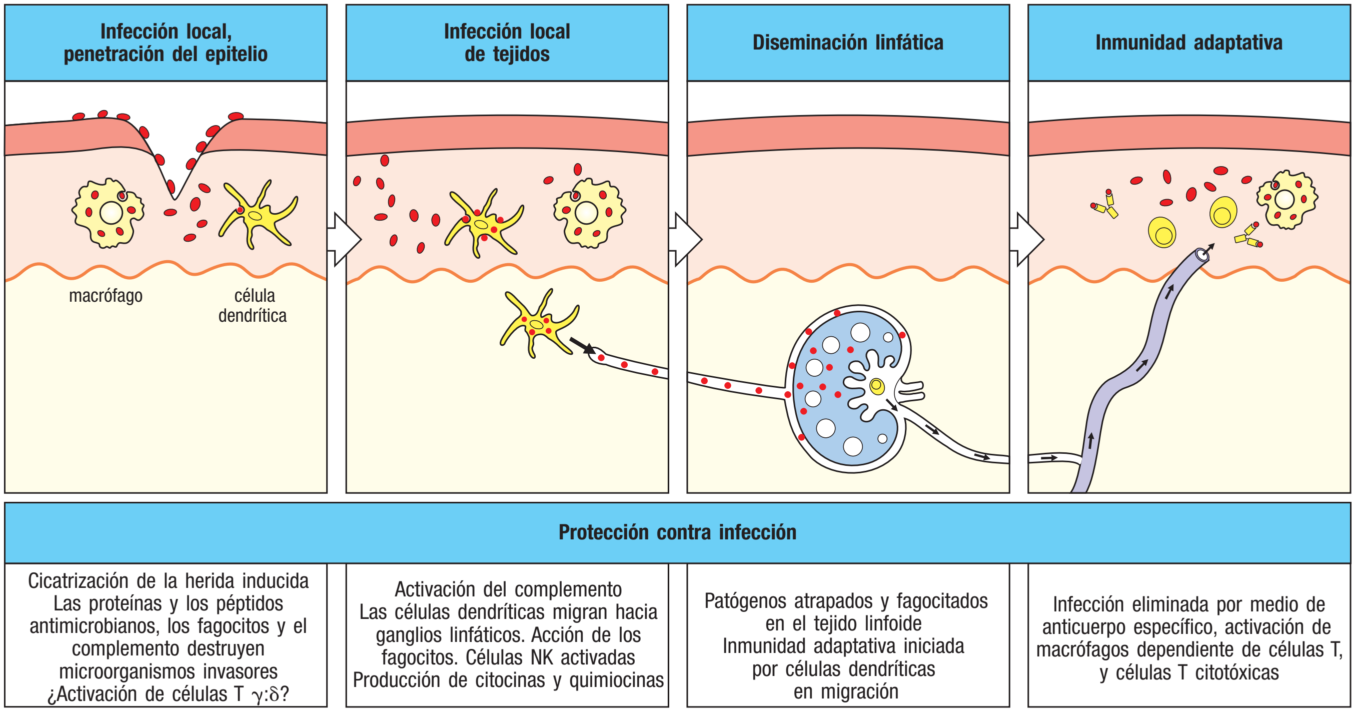
Una infección puede dividirse en varias etapas (fig. 2-6), pero en el capítulo 2 sólo se consideraron con detalle las respuestas de la inmunidad innata. Aquí vuelven a abordarse las diversas etapas de una infección pero ahora se integrará la respuesta inmunitaria adaptativa.

Durante la primera etapa de infección por un agente patógeno, un nuevo hospedador queda expuesto a partículas infecciosas sean diseminadas por el ambiente o por un individuo infectado. El número, la ruta, el modo de transmisión y la estabilidad de un agente infeccioso fuera del hospedador determinan su infecciosidad. Algunos patógenos, como la bacteria del carbunco, se diseminan mediante esporas que son muy resistentes al calor y la desecación, mientras que otros, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sólo se diseminan por el intercambio de líquidos o tejidos corporales, porque son incapaces de sobrevivir como agentes infecciosos fuera del cuerpo.

El primer contacto con un nuevo hospedador ocurre a través de una superficie epitelial, como la piel, o las mucosas de las vías respiratorias, el tubo digestivo o las vías urogenitales. Debido a que la mayor parte de los patógenos entran al cuerpo a través de las mucosas, las respuestas inmunitarias que ocurren en este compartimiento especializado del sistema inmunitario tienen gran importancia, y se estudian con detalle en el capítulo 11. Después de hacer contacto, un agente infeccioso debe establecer un foco de infección. Debe adherirse a la superficie epitelial y colonizarla, o penetrar en ella para replicarse en los tejidos (fig. 10-2, primeros dos paneles). Las heridas, las mordeduras de garrapata y las picaduras o mordeduras de insecto que violan la barrera epidérmica ayudan a algunos patógenos a entrar a través de la piel. En esta etapa muchos microorganismos se rechazan o se mantienen limitados por medio de la inmunidad innata mediante diversos receptores codificados por la línea germinal que distinguen entre superficies de microbios extraños y de células propias del hospedador, o entre células infectadas y normales (cap. 2). Estas respuestas no son tan eficaces como las respuestas inmunitarias adaptativas, que pueden ser más poderosas porque son específicas para un antígeno y, así, se dirigen con precisión contra el agente patógeno. Sin embargo, pueden prevenir el establecimiento de una infección o, si esto falla, pueden contenerla y evitar la diseminación del agente patógeno hacia el torrente sanguíneo mientras se desarrolla una respuesta inmunitaria adaptativa.

Sólo cuando un microorganismo ha establecido de manera exitosa un foco de infección en el hospedador, se produce una enfermedad. Con la posible excepción de las infecciones pulmonares, en las cuales la infección primaria puede causar una enfermedad que pone en peligro la vida, se producirá poco daño a menos que el agente se disemine desde el foco original o secrete toxinas que pue-

Fig. 10-2. Las infecciones y las respuestas a las mismas pueden dividirse en una serie de etapas. Éstas se ilustran aquí para un microorganismo infeccioso (en color rojo) que entra a través de una herida en un epitelio. El microorganismo primero debe adherirse a las células epiteliales y luego invadir más allá del epitelio. Una respuesta no adaptativa local ayuda a contener la infección y lleva al antígeno a ganglios linfáticos locales, lo que conduce a la inmunidad adaptativa y a la eliminación de la infección. Hay dudas con respecto a la función de las células T $\gamma:\delta$, como se indica por el signo de interrogación.


Infección local, penetración del epitelio
Infección local de tejidos
Diseminación linfática
Inmunidad adaptativa
macrófago
célula dendrítica
Protección contra infección
Cicatrización de la herida inducida
Las proteínas y los péptidos antimicrobianos, los fagocitos y el complemento destruyen microorganismos invasores
¿Activación de células T γ:δ?
Activación del complemento
Las células dendríticas migran hacia ganglios linfáticos. Acción de los fagocitos. Células NK activadas
Producción de citocinas y quimiocinas
Patógenos atrapados y fagocitados en el tejido linfoide
Inmunidad adaptativa iniciada por células dendríticas en migración
Infección eliminada por medio de anticuerpo específico, activación de macrófagos dependiente de células T, y células T citotóxicas

den diseminarse hacia otras partes del organismo. Los patógenos extracelulares se diseminan por medio de extensión directa de la infección por el sistema linfático o el torrente sanguíneo. Por lo general, la diseminación hacia el torrente sanguíneo sólo ocurre luego de que el sistema linfático ha quedado rebasado. Los patógenos intracelulares están obligados a diseminarse de una célula a otra; lo hacen mediante transmisión directa de una célula a la siguiente, o por liberación hacia el líquido extracelular y la reinfección de células tanto adyacentes como distantes. En cambio, algunas de las bacterias que causan gastroenteritis ejercen sus efectos sin diseminarse hacia los tejidos. Establecen un sitio de infección en la superficie luminal del epitelio que reviste el intestino, y no causan enfermedad directa por sí mismas, sino que secretan toxinas que causan daño, ya sea en el mismo sitio o después de cruzar la barrera epitelial y entrar a la circulación.

Casi todos los agentes infecciosos muestran un grado importante de especificidad para el hospedador; sólo causan enfermedad en una o algunas especies relacionadas. Se desconoce qué determina la especificidad de hospedador para cada agente, pero el requerimiento de fijación a una molécula de una superficie celular en particular es un factor crucial. Dado que de manera normal también se necesitan otras interacciones con las células hospedadoras para apoyar la replicación, casi todos los patógenos tienen un rango de hospedador limitado. Los mecanismos moleculares de especificidad del hospedador comprenden un área de investigación conocida como patogénesis molecular, que está fuera del ámbito de este libro.

La inmunidad adaptativa se desencadena cuando una infección elude los mecanismos de defensa innatos o los rebasa, y genera una concentración umbral del antígeno (fig. 10-1). Después las respuestas inmunitarias adaptativas se inician en el tejido linfoide local, en respuesta a antígenos presentados por células dendríticas activadas durante la evolución de la respuesta inmunitaria innata (fig. 10-2, segundo y tercer paneles). Las células T efectoras específicas para un antígeno y las células B secretoras de un anticuerpo se generan por expansión y diferenciación clonales en el transcurso de varios días, como se describió con mayor detalle en los capítulos 8 y 9. Durante este periodo, las respuestas inducidas de la inmunidad innata, como las respuestas de fase aguda y la producción de interferón (secciones 2-28 y 2-29), siguen funcionando. Al final, se liberan hacia la sangre células T específicas para un antígeno, y después los anticuerpos, y se reclutan hacia el sitio de la infección (fig. 10-2, cuarto panel). Una curación comprende la eliminación de partículas infecciosas extracelulares por medio de anticuerpos, y la eliminación de residuos de infección intracelulares mediante las acciones de células T efectoras.

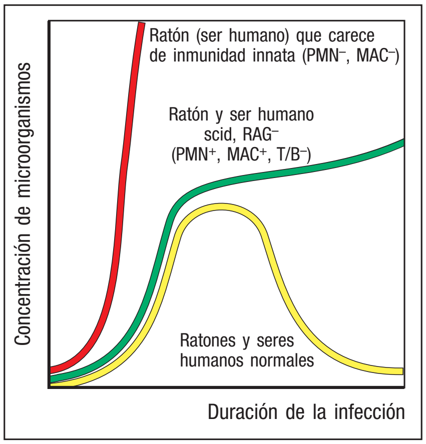


Fig. 10-3. La evolución con respecto al tiempo de una infección en ratones y seres humanos normales y ratones con inmunodeficiencia. La curva de color rojo muestra crecimiento rápido de microorganismos en ausencia de inmunidad innata, cuando se carece de macrófagos (MAC) y leucocitos polimorfonucleares (PMN). La curva de color verde muestra la evolución de infección en ratones y seres humanos que tienen inmunidad innata pero carecen de linfocitos T o B, y que, de esta manera, carecen de inmunidad adaptativa. La curva de color amarillo muestra la evolución normal de una infección en ratones o seres humanos inmunocompetentes.

Después de muchos tipos de infecciones, existe poca o ninguna enfermedad residual después de una respuesta adaptativa primaria eficaz. Aun con esto, en algunos casos la infección o la respuesta a la misma causa daño importante de tejido. En otros casos, como la infección por citomegalovirus o por *Mycobacterium tuberculosis*, el agente patógeno se contiene, mas no se elimina, y puede persistir en forma latente. Si la respuesta inmunitaria adaptativa más tarde se debilita, como sucede en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), estos patógenos pueden volver a surgir y causar infecciones sistémicas virulentas. La primera parte del capítulo 12 se enfoca en las estrategias usadas por ciertos patógenos para evadir o subvertir la inmunidad adaptativa y, de este modo, establecer una infección persistente o crónica. Además de eliminar el agente infeccioso, una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz previene de una reinfección. Para algunos agentes infecciosos, esta protección es en esencia absoluta, mientras que para otros la infección se reduce o atenúa en el momento de la reexposición al agente patógeno.

Se desconoce cuántas infecciones son combatidas sólo por los mecanismos no adaptativos de la inmunidad innata, porque esas infecciones se eliminan en etapas tempranas y producen pocos síntomas o una enfermedad muy leve. Las deficiencias naturales de las defensas no adaptativas son poco frecuentes, de modo que rara vez ha sido posible estudiar sus consecuencias. Aun así, la inmunidad innata parece ser esencial para la defensa eficaz del hospedador, como se muestra por la progresión de infección en ratones que carecen de componentes de la inmunidad innata pero que tienen un sistema inmunitario adaptativo intacto (fig. 10-3). La inmunidad adaptativa también es esencial, como se muestra con los síndromes de inmunodeficiencia relacionados con defectos de diversos componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa.

10-2 Las respuestas inespecíficas de la inmunidad innata son necesarias para que se inicie una respuesta inmunitaria adaptativa

El establecimiento de un foco de infección en tejidos, y la respuesta del sistema inmunitario innato, producen cambios en el entorno inmediato. Muchos de estos cambios ya se han descrito en capítulos anteriores; sin embargo, aquí se revisan de forma breve para proporcionar un marco de trabajo coherente para la inducción de la inmunidad adaptativa.

Por lo general en una infección bacteriana, lo primero que sucede es que el tejido infectado se inflama. Esto al principio depende de la activación de los macrófagos residentes por componentes bacterianos como lipopolisacárido (LPS) que actúan por medio de receptores tipo Toll (TLR) sobre el macrófago. Las citocinas y las quimiocinas secretadas por los macrófagos activados, en especial la citocina factor de necrosis tumoral α (TNF-α), inducen muchos cambios en las células endoteliales de los capilares sanguíneos cercanos, un proceso conocido como activación de célula endotelial. La inflamación también se produce por la activación del complemento, lo que origina la producción de las anafilotoxinas C3a y C5a, que tienen la capacidad para activar el endotelio vascular. En una infección primaria, el complemento se activa de forma primordial mediante las vías alternativas y de MBL (fig. 2-25).

La activación del endotelio vascular provoca la liberación de cuerpos de Weibel-Palade desde el interior de las células endoteliales, que suministran la molécula de adhesión celular P-selectina a la superficie de la célula endotelial (sección 2-25). La activación también induce la transcripción y traducción de RNA que codifica la E-selectina, que luego aparece sobre la superficie de células endoteliales. Estas dos selectinas hacen que los leucocitos, incluso neutrófilos y monocitos, se adhieran a la superficie endotelial y rueden sobre la misma. Las citocinas también inducen la producción de la molécula de adhesión ICAM-1 sobre células endoteliales. Al unirse a moléculas de adhesión, como LFA-1, sobre neutrófilos y monocitos, ICAM-1 fortalece su interacción con células endoteliales y ayuda a que entren en grandes números en el tejido infectado para formar un foco inflamatorio (fig. 2-49). A medida que los monocitos maduran hacia macrófagos hísticos y quedan activados a su vez, células inflamatorias adicionales son atraídas hacia el tejido infectado, y la respuesta inflamatoria se mantiene y se refuerza. La respuesta inflamatoria puede compararse con colocar una bandera sobre las células endoteliales para señalar la presencia de una infección, pero hasta ahora la respuesta es por completo inespecífica para los antígenos del agente patógeno.

Un segundo efecto crítico de la infección es la activación de células especializadas, presentadoras de antígenos, las células dendríticas que residen en casi todos los tejidos (secciones 8-4 a 8-6). Las células dendríticas captan al antígeno en los tejidos infectados y, al igual que los macrófagos, se activan por medio de receptores inmunitarios innatos que muestran respuesta a constituyentes comunes de patógenos, como TLR (sección 2-7) y proteínas NOD (sección 2-9). Las células dendríticas activadas incrementan su síntesis de moléculas del MHC clase II y, lo que es más importante, empiezan a expresar las moléculas coestimuladoras B7.1 y B7.2 sobre su superficie. Estas células presentadoras de antígeno migran en dirección contraria al tejido infectado mediante los linfáticos, junto con su carga de antígenos, y entran a tejidos linfoides periféricos, donde inician la respuesta inmunitaria adaptativa (cap. 8). Llegan en grandes cantidades a los ganglios linfáticos de drenaje, u otro tejido linfoide cercano, atraídas por las quimiocinas CCL19, CCL20 y CCL21, que se producen en el estroma del ganglio linfático y las vénulas endoteliales altas.

Cuando las células dendríticas llegan a los tejidos linfoides, parecen haber alcanzado su destino final. Estas células a veces mueren en estos tejidos, pero antes de esto su función es activar a los linfocitos T indiferenciados específicos para un antígeno. Los linfocitos indiferenciados están pasando de manera continua por los ganglios linfáticos, a los cuales entran desde la sangre a través de las paredes de las vénulas endoteliales altas (fig. 8-8). Las células T indiferenciadas que reconocen a los antígenos sobre la superficie de células dendríticas se activan, se dividen y maduran hacia células efectoras que vuelven a entrar a la circulación. En el sitio donde se produce una infección local, los cambios inducidos por inflamación en las paredes de vénulas cercanas inducen a estas células T efectoras para que salgan del vaso sanguíneo y migren hacia el sitio de infección.

Así, la liberación local de citocinas y quimiocinas en el sitio de infección tiene consecuencias de gran alcance. Además de reclutar neutrófilos y macrófagos, que no son específicos para un antígeno, los cambios inducidos en las paredes del vaso sanguíneo también permiten que los linfocitos T efectores recién activados entren al tejido infectado.

10-3 Las citocinas producidas durante la fase más temprana de una infección influyen sobre la diferenciación de células T CD4 hacia el subgrupo T_H17

La diferenciación de células T CD4 indiferenciadas hacia clases distintas de células T efectoras CD4, T_H17, T_H1 o T_H2, o subgrupos reguladores (cap. 8), ocurre durante la progresión de una infección, y depende de los efectos de esta última sobre las células presentadoras de antígeno. Las condiciones creadas por células dendríticas durante el contacto inicial de células T con su antígeno tienen repercusiones sobre el resultado de una respuesta inmunitaria adaptativa; determinan las cantidades relativas de los diferentes tipos de células T que se producen. A su vez, los subgrupos de células T generados influyen sobre la magnitud de la activación de macrófago, la magnitud del reclutamiento de neutrófilo o eosinófilo al sitio de infección, y cuáles serán las clases de anticuerpos que predominarán.

Los mecanismos celulares y transcripcionales que controlan este paso de toma de decisión en la diferenciación de célula T CD4 se han definido mejor durante los últimos años (cap. 8). Está claro que las citocinas presentes durante la fase inicial de la activación de células T CD4 influyen de manera importante sobre la diferenciación subsiguiente.

El primer subgrupo de células T efectoras que se genera en respuesta a la infección a menudo es T_H17. En el momento en que encuentran un agente patógeno, la respuesta más temprana de las células dendríticas es sintetizar IL-6 junto con TGF-β. En ausencia de IL-4, IFN-γ o IL-12, estas dos citocinas inducen a las células T CD4 indiferenciadas para que se diferencien hacia células T_H17, y no hacia células T_H1 o T_H2 (fig. 10-4, ilustraciones derechas). Las células T_H17 abandonan el ganglio linfático y migran hacia sitios de infección distantes. Ahí, encuentran antígenos de agente patógeno y son estimuladas para sintetizar y liberar citocinas, que incluyen varios miembros de la familia de IL-17, como IL-17A e IL-17E (también conocida como IL-25). El receptor para IL-17 se expresa de modo omnipresente sobre células como fibroblastos, células epiteliales y queratinocitos. La IL-17 induce a estas células para que secreten diversas citocinas, incluso la IL-6, las quimiocinas CXCL8 y CXCL2, y los factores hematopoyéticos, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Estas quimiocinas pueden actuar de manera directa para reclutar neutrófilos, mientras que las acciones del G-CSF y el GM-CSF retroalimentan a la médula ósea para que aumente la producción de neutrófilos y macrófagos. Estas citocinas también pueden alterar la diferenciación local de monocitos locales hacia macrófagos, pero esto no se ha confirmado en forma experimental en el contexto de células T_H17.

De este modo, una acción importante de la IL-17 en sitios de infección es inducir a las células locales para que secreten citocinas y quimiocinas que atraen neutrófilos. Las células T_H17 también producen IL-22, una citocina relacionada con IL-10. La IL-22 actúa en cooperación con la IL-17 para inducir la expresión de péptidos antimicrobianos como defensinas-β, por los queratinocitos de la epidermis. De esta manera, la presencia de células T_H17 específicas para un agente patógeno sirve como un amplificador eficiente de una respuesta inflamatoria aguda por el sistema inmunitario innato en sitios de infección temprana. Las células T CD4 que adquieren el fenotipo TH17 no son las únicas células que pueden producir IL-17 en respuesta a infecciones. También se ha mostrado que las células T CD8 producen IL-17 en abundancia.

El ambiente de citocina también influye para evitar que el sistema inmunitario muestre respuestas inapropiadas a antígenos propios o a los de microorganismos comensales, los microorganismos que de manera habitual viven en el cuerpo. Incluso en ausencia de infección, las células dendríticas captan antígenos propios y ambientales, y al final los transporta hacia tejidos linfoides secundarios, donde pueden encontrar células T indiferenciadas específicas para un antígeno dado. Los mecanismos reguladores evitan que el sistema inmunitario monte una respuesta inmunitaria adaptativa perjudicial en esas circunstancias. Las señales proinflamatorias habituales no están presentes, y las células dendríticas no se activan; en lugar de eso, parecen generar de modo activo tolerancia a los antígenos que las células T están encontrando (fig. 10-4, paneles izquierdos). Estas células dendríticas producen la citocina TGF-β, pero no las otras citocinas que pueden influir sobre la diferenciación de células T CD4. El TGF-β por sí solo inhibe la proliferación y diferenciación de células T_H17, T_H1 y T_H2, y cuando una célula T CD4 indiferenciada encuentra su ligando péptido:MHC cognado en presencia de TGF-β, adquiere el fenotipo de una célula T reguladora, por cuanto puede inhibir la activación de otras células T. Las células T reguladoras inducidas de esta manera fuera de los órganos linfoides centrales se denominan células reguladoras adaptativas, y algunas expresan el factor de transcripción FoxP3 (sección 8-20). Las células reguladoras, en teoría, no deben ser específicas para antígenos de agente patógeno, que todavía no han encontrado, sino que más bien deben ser específicas para antígenos propios o péptido de microorganismos comensales. Otras células T CD4 reguladoras que expresan FoxP3 parecen adquirir su fenotipo regulador en el timo, y estas a menudo se llaman células T reguladoras naturales (sección 7-18).

Desde el punto de vista evolutivo, las vías recíprocas para el desarrollo de células T_H17 y células T reguladoras parecen basarse en un sistema primitivo de activación y desactivación, esto debido a que proteínas similares al TGF-β y a la IL-17 están presentes en invertebrados que poseen sistemas inmunitarios intestinales muy antiguos. Esto podría sugerir que la dicotomía entre células T_H17 y células T reguladoras versa en su mayor parte en el mantenimiento del equilibrio de linfocitos en tejidos expuestos a grandes números de patógenos potenciales, como las mucosas del intestino y los pulmones, donde una respuesta rápida es crucial frente a una infección. Por ejemplo, las células T productoras de IL-17 son importantes en ratones en la resistencia a infecciones de los pulmones por bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae*. Los ratones que carecen del receptor para IL-17 son mucho más susceptibles a infección pulmonar por este agente patógeno que los ratones normales, y muestran una producción disminuida de G-CSF y CXCL2, y un reclutamiento menos adecuado de neutrófilos hacia pulmones infectados. Las células T_H17 también promueven la resistencia al nematodo intestinal *Nippostrongylus brasiliensis.* Este efecto parece deberse a la inducción o el reclutamiento por IL-17E de una población de leucocitos no T ni B, tal vez similares a basófilos, que secretan las citocinas de T_H2 IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas, en particular IL-13, promueven la resistencia a *N. brasiliensis*, por ejemplo al inducir su expulsión del intestino al incrementar la producción de moco (cap. 11).

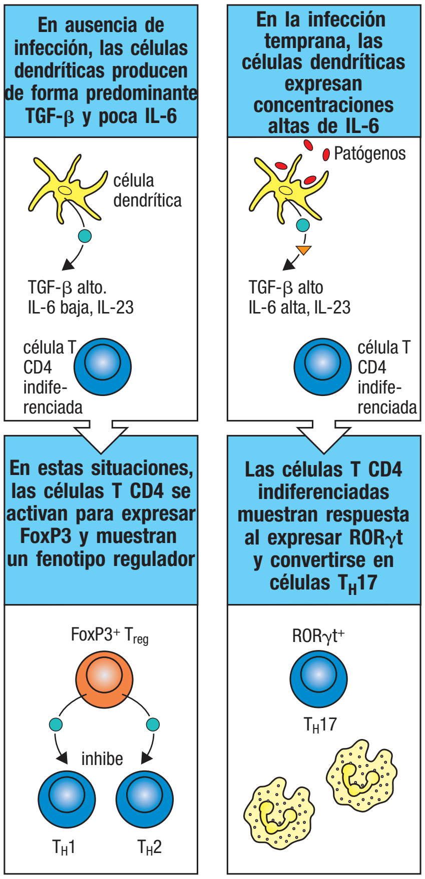
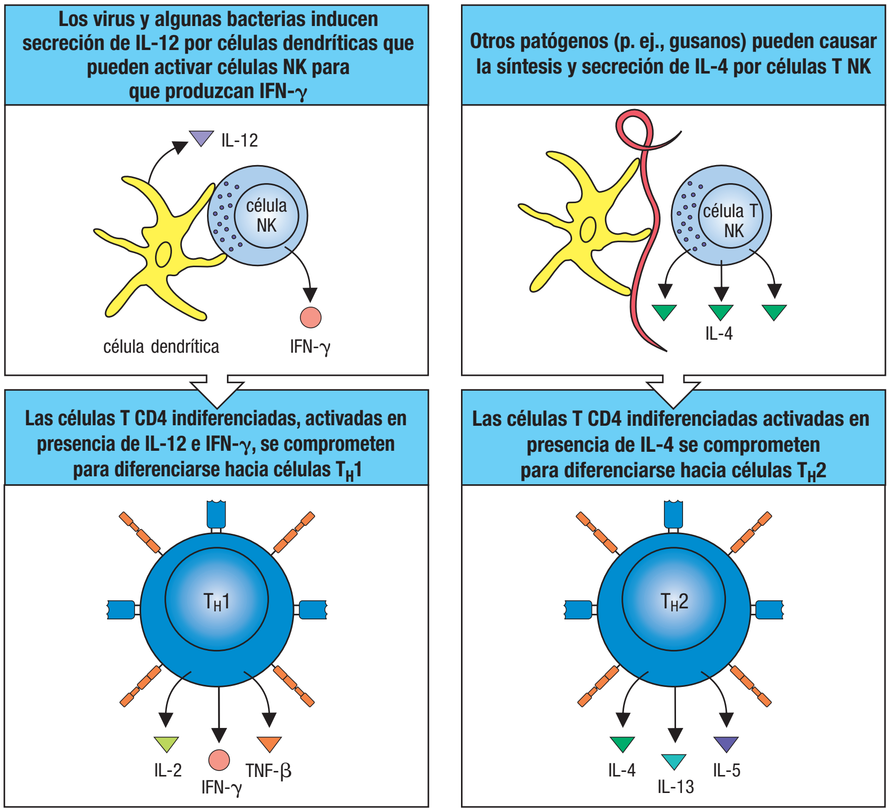

En ausencia de infección, las células dendríticas producen de forma predominante TGF-β y poca IL-6
En la infección temprana, las células dendríticas expresan concentraciones altas de IL-6
célula dendrítica
Patógenos
TGF-β alto.
IL-6 baja, IL-23
TGF-β alto
IL-6 alta, IL-23
célula T CD4 indiferenciada
célula T CD4 indiferenciada
En estas situaciones, las células T CD4 se activan para expresar FoxP3 y muestran un fenotipo regulador
Las células T CD4 indiferenciadas muestran respuesta al expresar RORγt y convertirse en células T_H17
FoxP3⁺ T_{reg}
inhibe
T_H1
T_H2
RORγt⁺
T_H17

Fig. 10-4. En la infección temprana, la diferenciación de células T CD4 indiferenciadas se desvía desde un programa regulador hacia un programa de T_H17. El equilibrio entre producción de TGF-β e IL-6 actúa para inducir el factor de transcripción FoxP3, que es característico de células T reguladoras, o RORγt (un miembro “huérfano” de la familia de receptor nuclear), que es característico de células T_H17. En ausencia de infección, predomina la producción de TGF-β por células dendríticas, y la producción de IL-6 es baja. En estas condiciones, las células T que encuentran su antígeno cognado serán inducidas para expresar FoxP3, y adquieren de modo predominante un fenotipo regulador, mientras que las que no encuentran antígeno permanecen indiferenciadas. Durante la infección temprana, las células dendríticas con rapidez empiezan a producir IL-6, antes de la producción de otras citocinas como IL-12; en estas circunstancias, las células T indiferenciadas empiezan a expresar RORγt y se convierten en células T_H17. Las citocinas producidas por este subgrupo de células T, IL-17 e IL-17F, inducen a células como las del epitelio a secretar quimiocinas que atraen células inflamatorias como neutrófilos.

10-4 Las citocinas producidas durante las etapas tardías de una infección influyen sobre la diferenciación de células T CD4 hacia células T_H1 o T_H2

Las células T_H1 y T_H2 fueron los primeros subgrupos efectores de CD4 que se identificaron y analizaron; de cualquier modo, como se acaba de observar, no son las primeras que se generan en respuesta a patógenos. Las respuestas de T_H1 o T_H2 muy polarizadas que de manera normal surgen durante infecciones prolongadas o crónicas, cuando la eliminación completa del agente patógeno requiere actividades efectoras especializadas de estos subgrupos de células T. A medida que progresa la respuesta inmunitaria, la producción de TGF-β e IL-6 por células dendríticas parece declinar, y predominan las citocinas que inducen a las células T indiferenciadas para que se comprometan hacia T_H1 o T_H2. Las respuestas de T_H1 son inducidas por virus y por bacterias y protozoarios patógenos que pueden sobrevivir dentro de vesículas intracelulares de macrófagos. En el caso de los virus, por lo general la respuesta del T_H1 es participar en la activación de las células T citotóxicas CD8 que reconocerán células infectadas por virus y las destruirán (cap. 8). Las células T_H1 también pueden inducir la producción de algunas subclases de anticuerpos IgG, que pueden neutralizar partículas virales en la sangre y el fluido extracelular. En el caso de las micobacterias, y de protozoarios como *Leishmania* y *Toxoplasma*, la función de las células T_H1 es activar a los macrófagos a un grado tal que destruirá a los invasores. Experimentos *in vitro* han mostrado que las células T CD4 indiferenciadas y que ya han sido estimuladas en presencia de IL-12 e IFN-γ tienden a desarrollarse hacia células T_H1 (fig. 10-5, paneles izquierdos). En parte, esto se debe a que estas citocinas inducen o activan los factores de transcripción que llevan al desarrollo de T_H1, y en parte a que el IFN-γ inhibe la proliferación de células T_H2 (cap. 8). Los linfocitos NK y las células CD8 también se activan en respuesta a infecciones por virus y algunos otros patógenos intracelulares (caps. 2 y 8), y ambas producen abundante IFN-γ. Las células dendríticas y los macrófagos producen IL-12. Así, las respuestas de célula T CD4 en estas infecciones al final tienden a estar dominadas por células T_H1.

Las señales que estimulan a las células dendríticas para que liberen IL-12 son las quimiocinas CCL3, CCL4 y CCL5. Éstas son producidas por muchos tipos de células activadas, como los macrófagos, las células dendríticas mismas y las células endoteliales. Estas quimiocinas se unen a los receptores CCR5 y CCR1 sobre células dendríticas, lo que promueve la producción de IL-12, y atrae células T_H1, que también portan estos receptores. La producción de IL-12 por células dendríticas también es estimulada por IFN-γ y por prostaglandina E2 producidos en



Los virus y algunas bacterias inducen secreción de IL-12 por células dendríticas que pueden activar células NK para que produzcan IFN-γ

Otros patógenos (p. ej., gusanos) pueden causar la síntesis y secreción de IL-4 por células T NK

Las células T CD4 indiferenciadas, activadas en presencia de IL-12 e IFN-γ, se comprometen para diferenciarse hacia células T_H1

Las células T CD4 indiferenciadas activadas en presencia de IL-4 se comprometen para diferenciarse hacia células T_H2

Fig. 10-5. La diferenciación de células T CD4 indiferenciadas hacia otras subclases de células T efectoras está influida por citocinas desencadenadas por el agente patógeno. Paneles izquierdos: muchos patógenos, en especial bacterias intracelulares y virus, activan a las células dendríticas para que produzcan IL-12, y a los linfocitos NK para que produzcan IFN-γ. Estas citocinas hacen que las células T CD4 en proliferación se diferencien hacia células T_H1. Los linfocitos NK pueden ser inducidos por ciertos estímulos y coadyuvantes para migrar hacia los ganglios linfáticos, donde podrían promover respuestas de T_H1. Paneles derechos: IL-4, que se puede producir en diversas células, se sintetiza en respuesta a gusanos parasitarios y a algunos otros patógenos, y actúa sobre células T CD4 en proliferación para hacer que se conviertan en células T_H2. Una célula T NK se muestra aquí como una fuente de IL-4, pero estas células no son la única fuente de IL-4 que puede promover respuestas de T_H2 (véase el texto). Los mecanismos mediante los cuales estas citocinas inducen la diferenciación selectiva de células T CD4 se comentan en la sección 8-19 y en la figura 8-29. La inducción selectiva de factores de transcripción inducida por unión de citocina a receptores de citocina da pie a la activación de estos dos destinos diferentes.

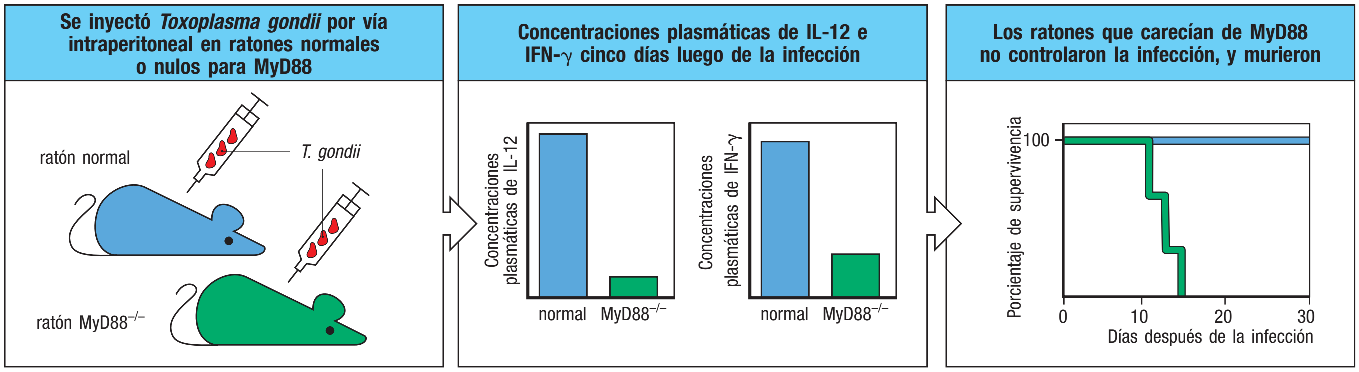
sitios de inflamación, o por la unión de TLR sobre la superficie de célula dendrítica por ligandos bacterianos como LPS.

La importancia de los TLR en el manejo de células dendríticas para que produzcan IL-12 se ha mostrado en ratones que carecen de la proteína adaptadora MyD88, un componente de una vía de emisión de señales intracelulares activada por la estimulación de algunos TLR (sección 6-27). Los ratones con deficiencia de MyD88 no sobreviven a una exposición a *T. gondii*, que en circunstancias normales desencadena una fuerte respuesta de T_H1. Las células dendríticas y otras células de ratones que carecen de MyD88 no produjeron IL-12 en respuesta antígenos del parásito, y los animales no montaron una respuesta de T_H1 (fig. 10-6).

El desarrollo de T_H2 impulsado por un agente patógeno aún no se comprende bien, y esta es un área de investigación activa. Gran parte de lo que se sabe acerca de cómo la inmunidad innata controla la respuesta inmunitaria adaptativa se basa en patógenos que manejan la respuesta de T_H1. Estos agentes activan la producción de citocinas como IFN-γ e IL-12 por medio de vías de emisión de señales de TLR. Para las respuestas de T_H2, los mecanismos que enlazan a la inmunidad innata con la regulación de la respuesta de T_H2 adaptativa están menos claros y son un poco controvertidos. Las células T CD4 indiferenciadas activadas en presencia de IL-4, en especial cuando también hay IL-6, tienden a diferenciarse hacia células T_H2 (fig. 10-5, ilustraciones derechas). Algunos patógenos, como helmintos y otros parásitos extracelulares, inducen de modo constante el desarrollo de respuestas de T_H2, y lo hacen de una manera que requiere emisión de señales de IL-4 y las vías de desarrollo de T_H2 descritas en el capítulo 8. De cualquier forma, aún no está claro cómo estos patógenos son de manera inicial detectados por el sistema inmunitario y estimulan la generación de señales inductoras de T_H2. Una posibilidad es que puesto que esos patógenos no impulsan de manera activa la producción de IL-12 e IFN-γ, las pequeñas cantidades de IL-4 producidas por algunas células pueden convertirse en el factor dominante en el ambiente.

La fuente de IL-4 que inicia la respuesta primaria de T_H2 tampoco está por completo clara. Una vez diferenciadas, las células efectoras T_H2 son una fuente de IL-4, que refuerza el desarrollo de más células T_H2 (sección 8-19), pero esta citocina puede ser producida por otras células además de células T convencionales, como células T NK (sección 2-34), y esas fuentes podrían contribuir al desarrollo de T_H2 inicial (fig. 10-5). Los mastocitos también son fuertes productores de IL-4 después de la estimulación, y pueden migrar hacia órganos linfoides periféricos, lo que hace de ellas un posible candidato para una fuente temprana de IL-4. Otras evidencias indican que algunos ligandos para TLR podrían suministrar señales hacia células dendríticas que hacen que se produzcan citocinas que favorecen el desarrollo de T_H2 en lugar de T_H1. Las células dendríticas sintetizan más IL-10 y menos IL-12 cuando son estimuladas por algunos ligandos para TLR-2, entre ellos lipoproteínas bacterianas, peptidoglucanos, y zimosán, un carbohidrato derivado de las paredes de células de levadura, en comparación con otros ligandos TLR. Por ende, estos ligandos podrían favorecer el desarrollo de T_H2. Por último, evidencia reciente sugiere que las células dendríticas pueden producir ligandos para la proteína receptora Notch sobre células T, y que la emisión de señales de Notch aumenta la producción de IL-4 por células T indiferenciadas, lo que de nuevo favorece el desarrollo de T_H2.

Fig. 10-6. La infección puede desencadenar polarización de T_H1 por medio de vías de emisión de señal del receptor tipo Toll. La proteína adaptadora MyD88 es un componente clave de la emisión de señales por receptor tipo Toll. Se realizó la infección vía intraperitoneal con el parásito protozoario *Toxoplasma gondii* a ratones normales y ratones con deficiencia de MyD88 (panel izquierdo). Cinco días después de la infección, los ratones que carecían de MyD88 mostraron una grave reducción de la cantidad de IL-12 en el plasma, en comparación con ratones normales (panel central), y las células dendríticas del bazo de estos animales no produjeron IL-12 en el momento de la estimulación con antígenos de *T. gondii.* Los ratones que carecían de MyD88 tampoco produjeron una respuesta grande de IFN-γ (panel central) y una respuesta de T_H1 a la infección, y murieron alrededor de dos semanas después de la infección (panel derecho). En cambio, los ratones normales produjeron una fuerte respuesta de IL-12, IFN-γ, y T_H1, controlaron la infección y sobrevivieron.



Se inyectó *Toxoplasma gondii* por vía intraperitoneal en ratones normales o nulos para MyD88

Concentraciones plasmáticas de IL-12 e IFN-γ cinco días luego de la infección

Los ratones que carecían de MyD88 no controlaron la infección, y murieron

10-5 Los distintos subgrupos de células T CD4 pueden regular la diferenciación uno del otro

Los diversos subgrupos de células T CD4, (T_{reg}, T_H17, T_H1 y T_H2), tienen, cada uno, funciones muy diferentes. Las células T_{reg} mantienen la tolerancia y limitan la inmunopatología, mientras que las T_H17 amplifican la inflamación aguda en sitios de infección temprana. Las células T_H1 son cruciales para la inmunidad mediada por células debido a fagocitos, y proporcionan también ayuda para la producción de anticuerpos. Las células T_H2 se relacionan con una respuesta que produce altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes (IgG e IgA), o IgE y la activación de los mastocitos. Esta última respuesta promueve la inmunidad de barrera contra muchos parásitos al incrementar la producción de moco en superficies epiteliales, lo que crea una barrera para su colonización, y promueve también su expulsión del cuerpo.

Ya se describió la manera en que las células T_H17 son inducidas por la presencia tanto de IL-6 como de TGF-β en etapas tempranas de una infección (sección 10-3). Como quiera que sea, cuando también están presentes IFN-γ (de forma normal producido por células T_H1) o IL-4 (producida por células T_H2), el TGF-β y la IL-6 no generan con eficiencia células T_H17, porque parece ser que las señales suministradas por el IFN-γ y la IL-4 pueden dominar sobre las suministradas por el TGF-β y la IL-6, e impulsan el desarrollo de T_H1 o de T_H2. De esta manera, a medida que las células T_H1 o T_H2 surgen y empiezan a producir sus citocinas, la respuesta de T_H17 temprana queda inhibida (fig. 10-7).

También hay regulación cruzada entre células T_H1 y T_H2. IL-10, que es un producto de células T_H2; puede inhibir el desarrollo de células T_H1 al suprimir la producción de IL-12 por células dendríticas, mientras que el IFN-γ, que es un producto de células T_H1, puede evitar la producción de células T_H2 (fig. 10-7). Si un subgrupo de células T CD4 en particular se activa primero, o de preferencia en una respuesta, puede suprimir así el desarrollo del otro subgrupo. El efecto general es que ciertas respuestas, en especial las crónicas, al final están dominadas por una respuesta de T_H2 o una de T_H1, y una vez que un subgrupo se hace dominante a menudo es difícil desviar la respuesta hacia el otro subgrupo. No obstante, en muchas infecciones hay una respuesta de T_H1 y T_H2 mixta.

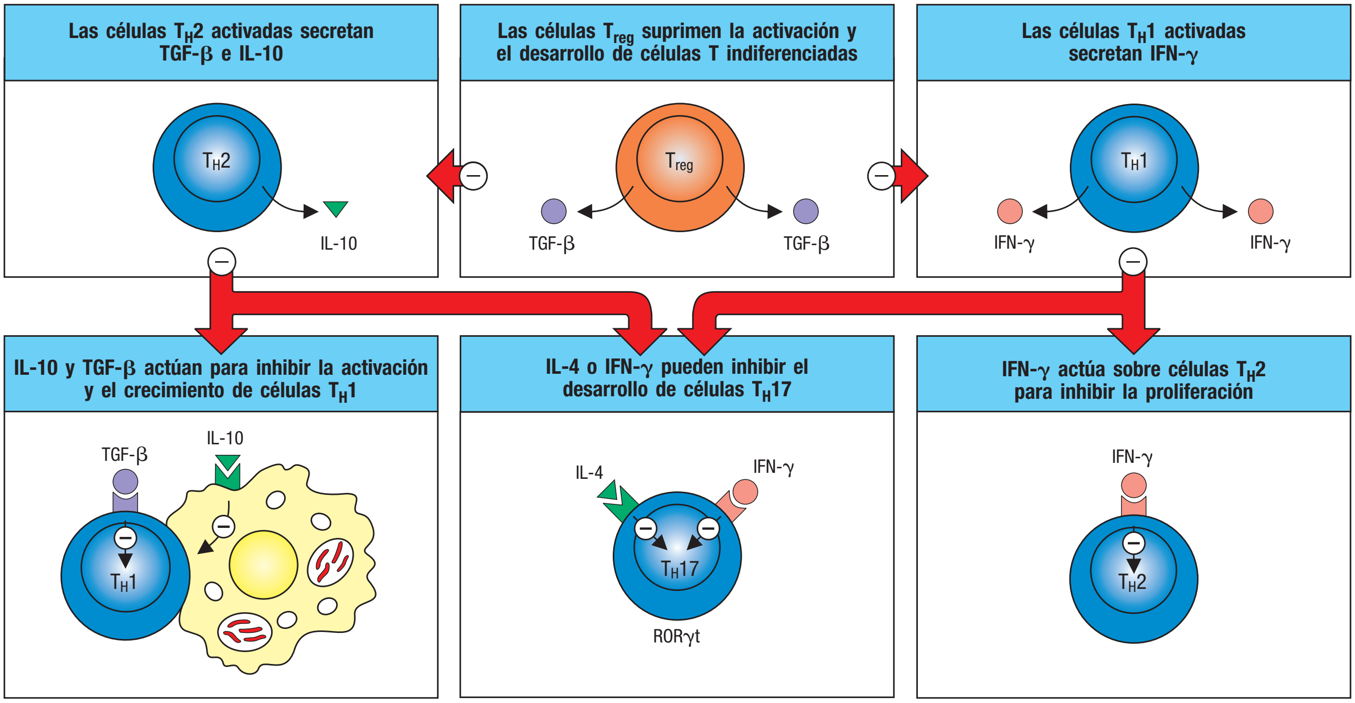

Las células T_H2 activadas secretan TGF-β e IL-10
T_H2
IL-10
Las células T_{reg} suprimen la activación y el desarrollo de células T indiferenciadas
T_{reg}
TGF-β
TGF-β
Las células T_H1 activadas secretan IFN-γ
T_H1
IFN-γ
IFN-γ
IL-10 y TGF-β actúan para inhibir la activación y el crecimiento de células T_H1
TGF-β
IL-10
T_H1
IL-4 o IFN-γ pueden inhibir el desarrollo de células T_H17
IL-4
IFN-γ
T_H17
RORγt
IFN-γ actúa sobre células T_H2 para inhibir la proliferación
IFN-γ
T_H2

Fig. 10-7. Cada subgrupo de células T CD4 produce citocinas que pueden regular de manera negativa el desarrollo o la actividad efectora de otros subgrupos. En ausencia de una infección, en condiciones de homeostasis, el TGF-β producido por células T_{reg} puede inhibir la activación de células T indiferenciadas, lo que evita la aparición de una respuesta de T_H17, T_H1 o T_H2 (paneles superiores). Durante una infección, las células T_H17 son las primeras en surgir, en respuesta a la IL-6 ahora producida por células dendríticas. Conforme se desarrolla la respuesta de T_H17, las células T reguladoras sufren regulación descendente, y la cantidad de TGF-β en el ambiente disminuye. Una vez que surgen células T_H1 o T_H2, sus citocinas inhiben el desarrollo de T_H17 (panel central inferior) e inhiben también de modo cruzado la actividad una de otra. Las células T_H2 producen IL-10, que actúa sobre los macrófagos para inhibir la activación de T_H1, tal vez al bloquear la síntesis de IL-12 por macrófagos, y TGF-β, que actúa de manera directa sobre las células T_H1 para inhibir su crecimiento (ilustraciones de la izquierda). Las células T_H1 sintetizan IFN-γ, que bloquea el crecimiento de células T_H2 (paneles de la derecha). Estos efectos permiten que uno u otro subgrupo predomine en una respuesta al suprimir el brote de células del otro subgrupo.

Las células T NK, una clase de linfocitos similares a innatos, también podrían regular el desarrollo de T_H1 en contraposición con T_H2 en la dirección de T_H2 (fig. 10-5). Muchas células NK expresan CD4, pero algunas carecen tanto de CD4 como de CD8 (sección 7-9). Estas células expresan el marcador de superficie celular NK1.1 de forma normal está relacionado con células NK, pero tienen un receptor de célula T $\alpha:\beta$, que usa una cadena α restringida, casi invariable, compuesta de los segmentos de gen $V_\alpha14$-$J_\alpha28$ en ratones, y los segmentos de gen equivalentes, $V_\alpha24$-$J_\alpha18$, en seres humanos (sección 5-19). El desarrollo de células T NK en el timo no depende de la expresión de moléculas del MHC clase I o II, sino de las moléculas del MHC clase IB conocidas como proteínas CD1 (sección 5-19), que se expresan en el timo y se unen a lípidos propios.

La expresión de proteínas CD1 en tejidos fuera del timo puede inducirse por infección, y pueden presentar lípidos microbianos a células T. Al menos algunas células T NK reconocen antígenos de glucolípidos específicos presentados por CD1d. En el momento de la activación, las células T NK secretan cantidades muy grandes de IL-4 e IFN-γ, y pueden proporcionar una fuente inicial de citocinas que polarizan una respuesta de célula T, de modo particular en la dirección de células T_H2. Las células T NK no son las únicas células T que reconocen antígenos, presentados por moléculas de CD1. CD1b presenta el lípido bacteriano ácido micólico a células T $\alpha:\beta$, y otras moléculas CD1 son reconocidas por células T $\gamma:\delta$.

Los linfocitos asesinos de la inmunidad innata, y los linfocitos NK, pueden contribuir al desarrollo de T_H1 (fig. 10-5). Los linfocitos NK en circunstancias normales no se encuentran dentro de los ganglios linfáticos, pero la inyección de ciertos adyuvantes, o de células dendríticas maduras, en ratones, puede estimular su reclutamiento hacia ganglios linfáticos mediante la expresión del receptor de la quimiocina CXCR3 por la célula NK. Dado que los linfocitos NK producen abundante IFN-γ, pero poca IL-4, pueden actuar en ganglios linfáticos durante infecciones para dirigir el desarrollo de células T_H1.

La interrelación de citocinas en la diferenciación de células T CD4, y de hecho a través de toda la respuesta inmunitaria, es importante en la enfermedad de seres humanos, según lo indican estudios que muestran que el modelo de citocinas presente puede diferir en diferentes enfermedades y entre individuos con una enfermedad dada y personas infectadas pero asintomáticas. Sin embargo, los efectos de las citocinas sobre la diferenciación de células T CD4 *in vivo* son difíciles de estudiar en seres humanos; así, los enlaces entre la acción de citocina y enfermedad se han explorado en la gran mayoría de los casos utilizando modelos en ratón, en los cuales las respuestas polarizadas son más fáciles de estudiar.

Por ejemplo, los ratones BALB/c tienen susceptibilidad genética a infección por el parásito protozoario *Leishmania major,* cuya eliminación requiere una respuesta de T_H1. Cuando los ratones BALB/c quedan infectados de modo experimental, sus células T CD4 no se diferencian hacia células T_H1; en lugar de eso, producen células T_H2, que son incapaces de activar macrófagos para inhibir el crecimiento de *Leishmania*. En cambio, los ratones C57BL/6 responden al producir células T_H1 que protegen al animal al activar macrófagos infectados para matar a *L. major.* Esta diferencia genética en la respuesta inmunitaria parece depender de una población de células de memoria que son específicas para antígenos derivados del intestino pero que muestran reacción cruzada con un antígeno, LACK (análogo *Leishmania* de los receptores de C cinasa activada), expresado por el parásito *Leishmania*. Por razones desconocidas, estas células de memoria producen IL-4 en ratones BALB/c, no así en ratones C57BL/6. En ratones BALB/c, la IL-4 secretada por estas células durante infección por *Leishmania* impulsa a células T CD4 específicas para *Leishmania* nuevas a convertirse en células T_H2, lo que al final lleva al fracaso de la eliminación del agente patógeno, y a la muerte. El desarrollo preferencial de células T_H2 en lugar de T_H1 en ratones BALB/c puede revertirse si se bloquea IL-4 durante los primeros días de la infección al inyectar anticuerpo anti-IL-4, pero este tratamiento es ineficaz después de alrededor de una semana de haberse producido la infección, esto demuestra la importancia crucial de la exposición temprana a citocinas para las decisiones tomadas por células T indiferenciadas (fig. 10-8).

En algunas ocasiones es posible cambiar el equilibrio entre células T_H1 y T_H2 al administrar las citocinas apropiadas. IL-2 e IFN-γ se han usado para estimular

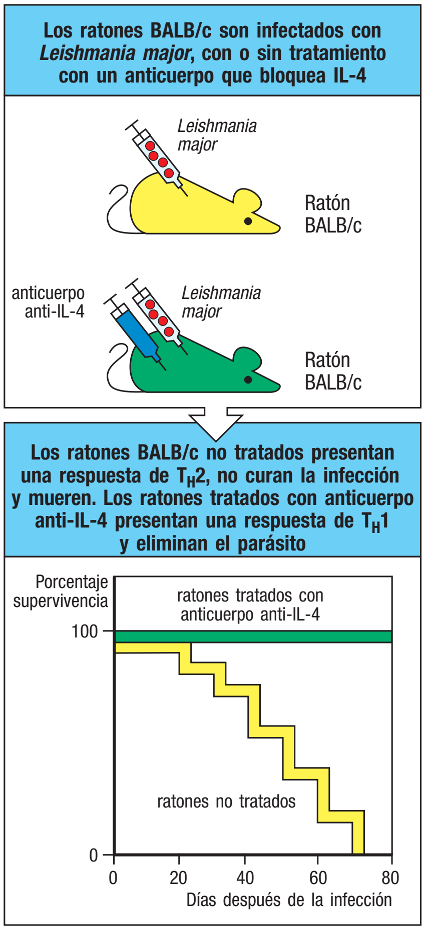

Los ratones BALB/c son infectados con *Leishmania major*, con o sin tratamiento con un anticuerpo que bloquea IL-4
Leishmania major
Ratón BALB/c
anticuerpo anti-IL-4
Leishmania major
Ratón BALB/c
Los ratones BALB/c no tratados presentan una respuesta de T_H2, no curan la infección y mueren. Los ratones tratados con anticuerpo anti-IL-4 presentan una respuesta de T_H1 y eliminan el parásito
Porcentaje supervivencia
ratones tratados con anticuerpo anti-IL-4
100
ratones no tratados
0
0
20
40
60
80
Días después de la infección

Fig. 10-8. El desarrollo de subgrupos de CD4 puede manipularse al alterar las citocinas que actúan durante las etapas tempranas de la infección. La eliminación de la infección causada por el parásito protozoario intracelular *Leishmania major* requiere una respuesta de T_H1, porque se necesita IFN-γ para activar los macrófagos que proporcionan protección. Los ratones BALB/c de forma normal son susceptibles a *L. major* porque generan una respuesta de T_H2 al agente patógeno. Esto se debe a que producen IL-4 en etapas tempranas durante la infección, y esto induce a células T indiferenciadas hacia el linaje T_H2 (véase el texto). El tratamiento de ratones BALB/c con anticuerpos anti-IL-4 neutralizantes al principio de la infección inhibe este IL-4 y evita la desviación de las células T indiferenciadas hacia la línea T_H2, y estos ratones presentan una respuesta de T_H1 protectora.

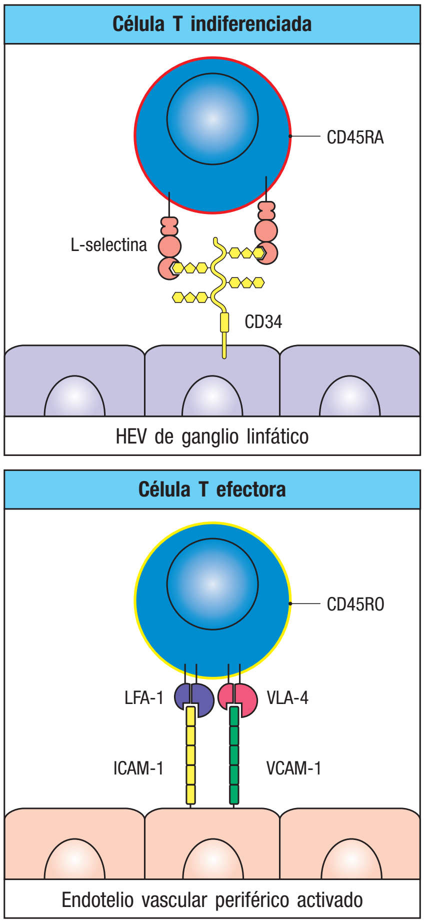


Fig. 10-9. Las células T efectoras cambian sus moléculas de superficie, lo que les permite dirigirse hacia los sitios de infección. Las células T indiferenciadas se dirigen hacia los ganglios linfáticos mediante la unión de L-selectina a carbohidratos sulfatados, los cuales son desplegados por diversas proteínas, como CD34 y GlyCAM-1, en la vénula endotelial alta (HEV, panel superior). Después del encuentro con antígeno, las células T efectoras diferenciadas pierden la expresión de L-selectina, abandonan el ganglio linfático cuatro a cinco días más tarde, y ahora expresan la integrina VLA-4, y concentraciones incrementadas de LFA-1. Éstas se unen a VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente, sobre el endotelio vascular periférico en sitios de inflamación (panel inferior). En el momento en que se diferencian hacia células efectoras, las células T también alteran su empalme del mRNA que codifica para la proteína de superficie celular CD45. La isoforma CD45RO expresada por las células T efectoras carece de uno o más exones que codifican para dominios extracelulares presentes en la isoforma CD45RA expresada por células T indiferenciadas, y de algún modo hace a las células T efectoras más sensibles a la estimulación por antígeno específico.

la inmunidad mediada por células en enfermedades como lepra lepromatosa, y pueden causar tanto resolución local de la lesión como un cambio sistémico de las respuestas de célula T.

Las células T CD8 también tienen la capacidad para regular la respuesta inmunitaria al producir citocinas. Las células T CD8 efectoras también pueden, además de su función citotóxica familiar, mostrar respuesta a un antígeno al secretar citocinas típicas de células T_H1 o T_H2. Esas células T CD8, llamadas T_C1 o T_C2 por analogía con los subgrupos T_H, parecen ser la causa de la aparición de lepra en su forma lepromatosa más que tuberculoide. La lepra lepromatosa se debe al predominio de una respuesta de células T_H2, que no elimina las bacterias (cap. 8). Los pacientes que tienen la lepra tuberculoide menos destructiva producen células T_C1 cuyas citocinas inducen células T_H1, que pueden activar macrófagos para liberar al cuerpo de su carga de bacilos de la lepra. Los pacientes con lepra lepromatosa tienen células T CD8 que suprimen la respuesta de T_H1 al producir IL-10 y TGF-β. La expresión de estas citocinas podría explicar la supresión de células T CD4 por células T CD8 que se ha observado en diversas situaciones.

Otro factor que influye sobre la diferenciación de células T CD4 hacia distintos subgrupos efectores, es la cantidad y la secuencia exacta del péptido antigénico que inicia la respuesta. Las cantidades grandes de péptido, que se presentan a una densidad alta sobre la superficie de células presentadoras de antígeno, o péptidos que interactúan de modo muy fuerte con el receptor de célula T, tienden a estimular respuestas de T_H1, mientras que una densidad baja de péptido, o péptidos que se unen de modo débil, tienden a desencadenar respuestas de T_H2. Estos efectos no parecen deberse a diferencias de la emisión de señales por medio del receptor de célula T, sino que pueden comprender cambios del equilibrio general de diferentes citocinas producidas por las células comprendidas en la activación de células T indiferenciadas.

Esas diferencias podrían ser importantes en ciertas circunstancias. Por ejemplo, la alergia se origina por la producción de anticuerpo IgE, que requiere concentraciones altas de IL-4 pero no ocurre en presencia de IFN-γ, un potente inhibidor de cambio de clase hacia IgE impulsado por IL-4. Los antígenos que desencadenan alergia mediada por IgE por lo general se suministran en dosis diminutas y desencadenan células T_H2 que producen IL-4 y no IFN-γ. También es importante que los alergenos no desencadenen las respuestas inmunitarias innatas conocidas, que en general producen citocinas que tienden a sesgar la diferenciación de células T CD4 hacia células T_H1. Por último, los alergenos se suministran a seres humanos en dosis diminutas a través de una mucosa delgada, como la de los pulmones. Algo en esta ruta de sensibilización permite que incluso los generadores potentes de respuestas de T_H1, como *L. major*, induzcan respuestas de T_H2.

10-6 Las células T efectoras son guiadas hacia sitios de infección por quimiocinas y moléculas de adhesión recién expresadas

La activación completa de células T indiferenciadas requiere de cuatro a cinco días, y se acompaña de cambios notorios de su conducta de dirección. Las células T CD8 citotóxicas efectoras deben viajar desde el tejido linfoide periférico en el cual se han activado para atacar y destruir células infectadas. Las células T_H1 CD4 efectoras también deben abandonar los tejidos linfoides para activar macrófagos en el sitio de infección. Casi todas las células T efectoras suspenden la producción de L-selectina, que media señales de dirección hacia los ganglios linfáticos, mientras que la expresión de otras moléculas de adhesión está aumentada (fig. 10-9). Un cambio importante es un incremento notorio de la síntesis de la integrina α_4:β_1, también conocida como VLA-4. Ésta se une a la molécula de adhesión VCAM-1, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulina que es inducido sobre superficies de células endoteliales activadas, e inicia la extravasación de las células T efectoras. De este modo, si la respuesta inmunitaria innata ya ha activado al endotelio en el sitio de infección (sección 10-2), las células T efectoras se reclutarán con rapidez.

Durante la etapa temprana de una respuesta inmunitaria, sólo algunas de las células T efectoras que entran al tejido infectado se esperará que sean específicas para un agente patógeno, porque cualquier célula efectora específica para cualquier antígeno también tendrá la capacidad de ingresar. Empero, la especificidad de la reacción se mantiene porque sólo las células T efectoras que reconocen antígenos de un agente patógeno llevarán a cabo su función, al destruir células infectadas o de manera específica activar los macrófagos cargados con agente patógeno. Para cuando ocurre el máximo de una respuesta inmunitaria adaptativa, después de varios días de expansión y diferenciación clonales, casi todas las células T reclutadas serán específicas para el agente patógeno infectante.

No todas las infecciones desencadenan respuestas inmunitarias innatas que activan a células endoteliales locales, y no está muy claro de qué formas las células efectoras son guiadas hacia los sitios de infección en estos casos. Sin embargo, las células T activadas parecen entrar a todos los tejidos en números muy pequeños, quizá mediante interacciones adhesivas, como la unión de P-selectina sobre las células endoteliales a su ligando, **ligando de glucoproteína P-selectina-1 (PSGL-1)**, que es expresado por células T activadas y, así, podrían encontrar sus antígenos incluso en ausencia de una respuesta inflamatoria previa.

De esta manera, una o algunas células T efectoras específicas que encuentran antígeno en un tejido pueden iniciar o aumentar una potente respuesta inflamatoria local que recluta hacia ese sitio muchos más linfocitos efectores y células inflamatorias inespecíficas. Las células T efectoras que reconocen antígenos de un agente patógeno en los tejidos producen citocinas como TNF-α, que activa a las células endoteliales para que expresen E-selectina, VCAM-1, e ICAM-1, y quimiocinas como CCL5 (fig. 2-46), que actúa sobre células T efectoras para activar sus moléculas de adhesión. VCAM-1 e ICAM-1 sobre células endoteliales se unen a VLA-4 y LFA-1, cada una sobre células T efectoras, lo que recluta más de estas células hacia tejidos que contienen el antígeno. Al mismo tiempo, monocitos y leucocitos polimorfonucleares son movilizados por medio de adhesión a la E-selectina. El TNF-α y el IFN-γ liberados por células T activadas también actúan de modo sinérgico para modificar la forma de células endoteliales, lo que permite un flujo sanguíneo incrementado, aumento de la permeabilidad vascular, e incremento de la emigración de leucocitos, líquido y proteína hacia el tejido infectado. Así, en las etapas tardías de una infección, los efectos protectores de los macrófagos que secretan TNF-α y otras citocinas proinflamatorias en el sitio infectado (sección 2-24) se refuerzan mediante las acciones de células T efectoras.

En cambio, las células T efectoras que entran a los tejidos pero que no reconocen su antígeno se pierden con rapidez. Entran al linfosito desde los tejidos y al final regresan al torrente sanguíneo, o sufren apoptosis. La mayor parte de las células T en el linfático aferente que drena tejidos son células T de memoria o efectoras, que expresan de manera característica la isoforma CD45RO de la molécula de superficie celular CD45, y carecen de L-selectina (fig. 10-9). Las células T efectoras y las células T de memoria tienen fenotipos similares (véase más adelante), y ambas parecen estar comprometidas para la migración a través de sitios de infección potenciales. Además de permitir que las células T efectoras eliminen todos los sitios de infección, este modelo de migración les permite contribuir, junto con las células de memoria, a proteger al hospedador contra una reinfección por el mismo agente patógeno.

La expresión de moléculas de adhesión particulares puede dirigir diferentes subgrupos de células T efectoras hacia sitios específicos. El sistema inmunitario periférico está compartamentalizado, de modo que diferentes poblaciones de linfocitos migran a través de diferentes compartimientos linfoides, y luego de activación, a través de los diferentes tejidos a los cuales sirven (cap. 11). Esto se logra por medio de la expresión selectiva de moléculas de adhesión que se unen de manera selectiva a adresinas específicas para tejido. En este contexto, las moléculas de adhesión a menudo se conocen como **receptores de señal de dirección**. Por ejemplo, algunas células T activadas pueblan de modo específico la piel. Son inducidas durante activación para expresar una molécula de adhesión llamada **antígeno de linfocito cutáneo (CLA)** (fig. 10-10). Esta es una isoforma glucosilada de PSGL-1 que se une a la E-selectina sobre el epitelio vascular cutáneo. Los linfocitos T que expresan CLA también producen el receptor de quimiocina CCR4. Éste se une a la quimiocina CCL17 (TARC), que está presente a concentraciones

Deficiencia de adhesión de leucocito

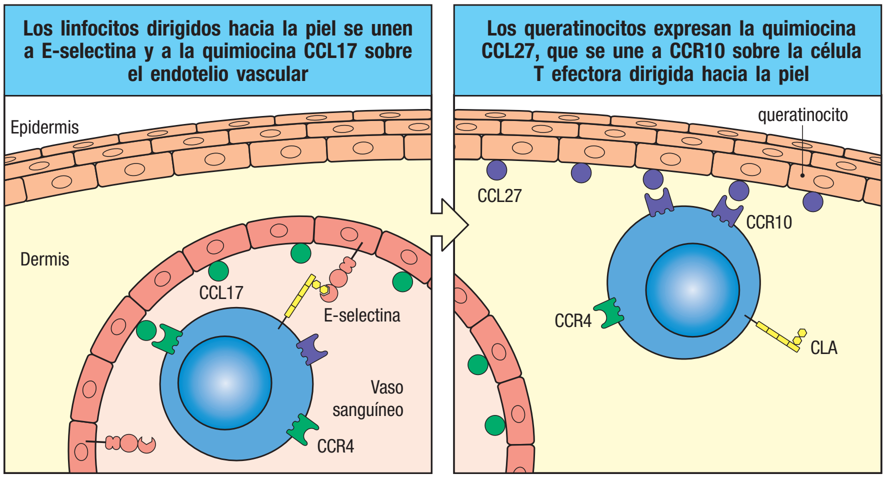

Los linfocitos dirigidos hacia la piel se unen a E-selectina y a la quimiocina CCL17 sobre el endotelio vascular
Epidermis
Dermis
CCL17
E-selectina
Vaso sanguíneo
CCR4
Los queratinocitos expresan la quimiocina CCL27, que se une a CCR10 sobre la célula T efectora dirigida hacia la piel
queratinocito
CCL27
CCR10
CCR4
CLA

Fig. 10-10. Las células T que se dirigen a la piel usan combinaciones específicas de integrinas y quimiocinas para migrar de manera específica hacia dicho órgano. Panel izquierdo: un linfocito que se dirige hacia la piel se une al endotelio que reviste un vaso sanguíneo cutáneo por medio de interacciones entre el antígeno de linfocito cutáneo (CLA) y la E-selectina expresada de modo constitutivo sobre las células endoteliales. La adhesión se fortalece por una interacción entre receptor de quimiocina del linfocito, CCR4 y la quimiocina endotelial CCL17. Panel derecho: una vez que están a través del endotelio, los queratinocitos de la epidermis fijan el linfocito T efector mediante la quimiocina CCL27 que producen, la cual se une al receptor CCR10 sobre linfocitos.

altas sobre el endotelio de vasos sanguíneos cutáneos. La interacción de CLA con E-selectina hace que la célula T ruede contra la pared del vaso, y se cree que la señal suministrada por la CCL17 endotelial causa la detención de linfocitos y desencadena su adhesión a la pared, probablemente al inducir unión estrecha de integrina, como se describió para el efecto de CCL21 sobre células T indiferenciadas (sección 8-3). Además de CCR4, las células T que se dirigen hacia la piel portan el receptor de quimiocina CCR10 (GPR-2) que se une a la quimiocina CCL27 (CTACK) expresada por queratinocitos, las células epiteliales de la piel.

10-7 Las células T efectoras diferenciadas no son una población estática sino que siguen respondiendo a señales a medida que desempeñan sus funciones efectoras

El compromiso de células T CD4 para convertirse en líneas distintas de células efectoras empieza en los tejidos linfoides periféricos, como los ganglios linfáticos (secciones 10-3 y 10-4). Aun así, las actividades efectoras de estas células una vez que entran a los sitios de infección no están definidas sólo por las señales recibidas en los tejidos linfoides. En lugar de eso, la evidencia sugiere que hay una regulación continua de la expansión y de las actividades efectoras de células CD4 diferenciadas, en particular de células T_H17 y T_H1.

Como se mencionó, el compromiso de células T indiferenciadas para convertirse en células T_H17 se desencadena por exposición a TGF-β e IL-6; el compromiso hacia células T_H1 de forma inicial se desencadena por IFN-γ. De cualquier modo, estas condiciones iniciales no bastan para generar respuestas completas o eficaces de T_H17 o T_H1. Además, cada subgrupo de célula T también requiere de estimulación por otra citocina IL-23, en el caso de las células T_H17, e IL-12 en el caso de las T_H1. IL-23 e IL-12 muestran estrecha relación estructural; cada una es un heterodímero y comparte una subunidad. IL-23 está compuesta de una subunidad p40 y una p19, mientras que IL-12 tiene la subunidad p40 y una subunidad p35 única. Las células T_H17 comprometidas expresan un receptor para IL-23, mientras que las células T_H1 expresan un receptor para IL-12. Los receptores para IL-12 e IL-23 también están relacionados; comparten una subunidad (fig. 10-11).

IL-23 e IL-12 amplifican las actividades de células T_H17 y T_H1 de cada una. Al igual que muchas otras citocinas, ambas actúan mediante la vía de emisión de señales intracelular JAK-STAT (fig. 6-30). La emisión de señales de IL-23 activa los factores de transcripción intracelulares STAT1, STAT3 y STAT5, pero activa a STAT4 de manera muy débil. En cambio, IL-12 activa a STAT1 y STAT3, y activa también de manera muy fuerte a STAT4. IL-23 no inicia el compromiso de células T CD4 indiferenciadas hacia células T_H17, pero estimula su expansión. Muchas respuestas *in vivo* que dependen de IL-17 están reducidas en ausencia de IL-23. Por ejemplo, los ratones que carecen de la subunidad específica para IL-23, p19,

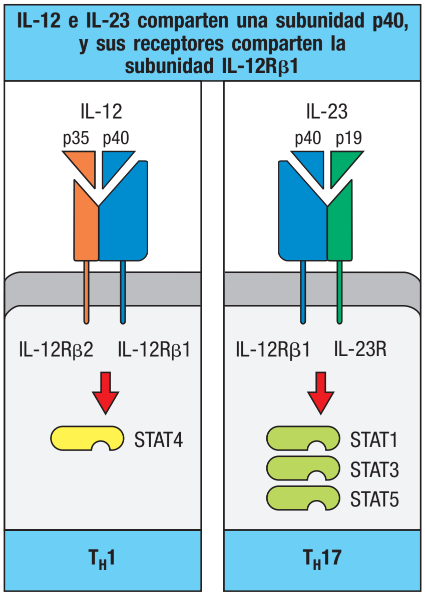

IL-12 e IL-23 comparten una subunidad p40, y sus receptores comparten la subunidad IL-12Rβ1
IL-12
p35 p40
IL-12Rβ2 IL-12Rβ1
STAT4
T_H1
IL-23
p40 p19
IL-12Rβ1 IL-23R
STAT1
STAT3
STAT5
T_H17

Fig. 10-11. IL-12 e IL-23 comparten subunidades y componentes de receptor. Las citocinas diméricas IL-12 e IL-23 comparten la subunidad p40, y los receptores para IL-12 e IL-23 tienen en común la subunidad IL-12Rβ1. La emisión de señales de IL-12 activa a los activadores de transcripción STAT1, STAT3 y STAT4, pero esta acción en el aumento de la producción de IFN-γ se debe a STAT4. IL-23 activa otros STAT, pero activa a STAT4 sólo de manera débil. Ambas citocinas incrementan la actividad y la proliferación de los subgrupos CD4 que expresan receptores para ellas; las células T_H1 expresan IL-12R, y las células T_H17 expresan IL-23R. Los ratones con deficiencia de p40 carecen de expresión de estas dos citocinas, y manifiestan defectos inmunitarios como resultado de actividades de T_H1 y T_H17 deficientes.

muestran decremento de la producción de IL-17 e IL-17F en los pulmones después de una infección por *Klebsiella pneumoniae*.

Los ratones que carecen de la subunidad p40, que es compartida por IL-12 e IL-23, tienen deficiencia de estas dos últimas. Este hecho causó algo de confusión antes de que se apreciara la función separada de IL-23 en la actividad de T_H17. Por ejemplo, se había creído que la inflamación del cerebro que ocurre en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones se debía a IFN-γ y células T_H1. Esta interpretación inicial se basó en un análisis de ratones con deficiencia de p40, que no muestran inflamación del cerebro en la EAE. Como quiera que sea, los ratones con deficiencia de p35, que carecen de IL-12, pero que mantienen IL-23, son susceptibles a EAE. Resulta ser que la inflamación del cerebro en la EAE depende en gran parte de la actividad de IL-17 y células T_H17.

En sitios de infección, la IL-12 regula la actividad efectora de células T_H1 comprometidas, pero tal vez también participen otras citocinas, como la IL-18. Los estudios de dos patógenos han mostrado que la diferenciación inicial de células T_H1 es insuficiente para dar protección, y que se requieren señales continuas. Los ratones con deficiencia de p40 pueden resistir a la infección inicial por *T. gondii* en tanto se administre IL-12 de modo continuo. Si se administra IL-12 durante las primeras dos semanas de la infección, los ratones con deficiencia de p40 sobreviven a la infección inicial y establecen una infección crónica latente caracterizada por quistes que contienen al agente patógeno. Sin embargo, cuando se suspende la administración de IL-12 en estos ratones, se reactivan de manera gradual los quistes latentes, y los animales mueren a la postre por encefalitis por *T. gondii*. La producción de IFN-γ por células T específicas para un agente patógeno disminuye en ausencia de IL-12, pero podría restituirse por medio de la administración de esta última. De modo similar, la transferencia adoptiva de células T_H1 diferenciadas de ratones curados de infección por *L. major,* protege a los ratones con deficiencia de RAG, infectados por *L. major,* pero no puede proteger a los que tienen deficiencia de p40 (fig. 10-12). Juntos, estos experimentos sugieren que las células T_H1 siguen mostrando respuesta a señales durante una infección, y que se necesita la presencia continua de IL-12 para sostener la eficacia de células T_H1 diferenciadas contra al menos algunos patógenos.

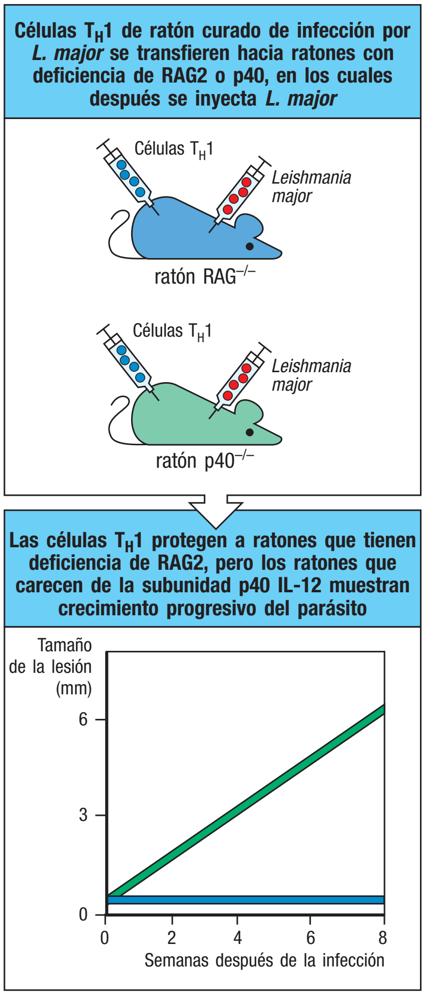

Células T_H1 de ratón curado de infección por *L. major* se transfieren hacia ratones con deficiencia de RAG2 o p40, en los cuales después se inyecta *L. major*
Células T_H1
Leishmania major
ratón RAG$^{-/-}$
Células T_H1
Leishmania major
ratón p40$^{-/-}$
Las células T_H1 protegen a ratones que tienen deficiencia de RAG2, pero los ratones que carecen de la subunidad p40 IL-12 muestran crecimiento progresivo del parásito
Tamaño de la lesión (mm)
6
3
0
0
2
4
6
8
Semanas después de la infección

Fig. 10-12. Se requiere IL-12 de manera continua para que haya resistencia a patógenos que requieren respuestas de T_H1. Ratones que habían eliminado una infección por *Leishmania major* y generado células T_H1 específicas para el agente patógeno, se usaron como una fuente de células T que se transfirieron de modo adoptivo hacia ratones con deficiencia de RAG2, que carecen de células T y B, y no pueden controlar la infección por *L. major* pero pueden producir IL-12, o hacia ratones que carecían de p40, que no pueden producir IL-12. En la infección subsiguiente de los ratones con deficiencia de RAG2, las lesiones no aumentaron de tamaño porque las células T_H1 transferidas confirieron inmunidad. Con todo, y pese al hecho de que las células transferidas fueron células T_H1 ya diferenciadas, no confirieron resistencia a ratones con deficiencia de p40 IL-12 en los cuales no hubo una fuente continua de IL-12.

10-8 Las respuestas primarias de células T CD8 a patógenos pueden ocurrir en ausencia de auxilio de CD4

Muchas respuestas de la célula T CD8 requieren el auxilio de células T CD4 (sección 8-18). Esto de forma normal sucede cuando el antígeno reconocido por las células T CD8 se deriva de un agente que no causa inflamación en el momento de la infección inicial. En esas circunstancias, se requiere el auxilio de células T CD4 para activar a las células dendríticas con objeto de que se hagan capaces de estimular una respuesta de células T CD8 completa, una actividad que se ha descrito como licenciamiento de la célula presentadora del antígeno (sección 8-7). El licenciamiento comprende la inducción de moléculas coestimuladoras, como B7, CD40 y 4-1BBL sobre la célula dendrítica, que entonces puede suministrar señales que activan por completo a células T CD8 indiferenciadas (fig. 8-28). El licenciamiento impone un requisito de reconocimiento doble de un antígeno por el sistema inmunitario por las células T tanto CD4 como CD8, lo que proporciona una útil salvaguarda contra la autoinmunidad. El reconocimiento doble también se observa en la cooperación entre células T y B para la generación de anticuerpos (cap. 9). Sin embargo, no todas las respuestas de células T CD8 requieren esa ayuda.

Algunos agentes infecciosos, como la bacteria grampositiva intracelular *Listeria monocytogenes,* y la bacteria gramnegativa *Burkholderia pseudomallei,* proporcionan el ambiente inflamatorio necesario para licenciar células dendríticas y, de esta manera, pueden inducir respuestas primarias de célula T CD8 sin la ayuda de células T CD4. Estos patógenos portan diversas señales inmunoestimuladoras, como ligandos para TLR y, así, pueden activar de modo directo células presentadoras de antígeno para que se expresen las moléculas coestimuladoras B7 y CD40. De esta manera, las células dendríticas por completo activadas que

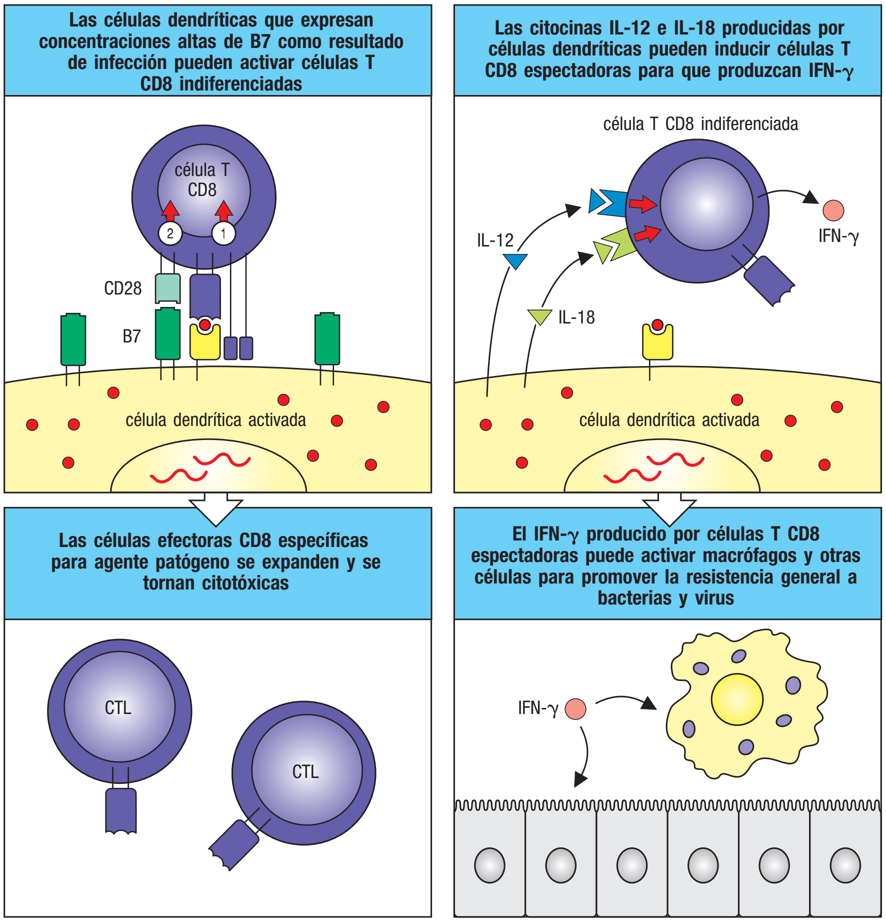

Las células dendríticas que expresan concentraciones altas de B7 como resultado de infección pueden activar células T CD8 indiferenciadas
célula T CD8
2
1
CD28
B7
célula dendrítica activada
Las citocinas IL-12 e IL-18 producidas por células dendríticas pueden inducir células T CD8 espectadoras para que produzcan IFN-γ
célula T CD8 indiferenciada
IL-12
IL-18
IFN-γ
célula dendrítica activada
Las células efectoras CD8 específicas para agente patógeno se expanden y se tornan citotóxicas
CTL
CTL
El IFN-γ producido por células T CD8 espectadoras puede activar macrófagos y otras células para promover la resistencia general a bacterias y virus
IFN-γ

Fig. 10-13. Las células T CD8 indiferenciadas pueden activarse de manera directa por medio de células presentadoras de antígeno potentes y mediante su receptor de célula T, o por medio de la acción de citocinas. Paneles izquierdos: las células T CD8 indiferenciadas que encuentran complejos de péptido:MHC clase I sobre la superficie de células dendríticas expresan cifras altas de moléculas coestimuladoras como resultado del ambiente inflamatorio producido por algunos patógenos (panel superior izquierdo) y se activan para proliferar en respuesta, y al final se diferencian hacia células T CD8 citotóxicas (panel inferior izquierdo). Paneles derechos: las células dendríticas activadas también producen las citocinas IL-12 e IL-18, cuyo efecto combinado sobre células T CD8 induce con rapidez la producción de IFN-γ (panel superior derecho). Esto activa a los macrófagos para la destrucción de bacterias intracelulares y pueden promover respuestas antivirales en otras células (panel inferior derecho).

presentan antígenos de *Listeria* o de *Burkholderia* pueden activar células T CD8 específicas para antígeno indiferenciadas sin la ayuda de células T CD4, e inducirlas para que pasen por expansión clonal (fig. 10-13). La célula dendrítica activada también secreta citocinas como IL-12 e IL-18, que actúan sobre células T CD8 indiferenciadas en un efecto denominado "de espectador" a fin de inducirlas para que produzcan IFN-γ, que a su vez induce otros efectos protectores (fig. 10-13).

Las respuestas primarias de célula T CD8 a *L. monocytogenes* se examinaron en ratones con deficiencia genética de moléculas del MHC clase II y, así, carecieron de células T CD4 (sección 7-18). El número de células T CD8 específicas para un antígeno particular expresado por el agente patógeno se midió al usar tetrámeros de MHC (Apéndice I, sección A-28). Al séptimo día después de la infección, los ratones normales y los que carecen de células T CD4 mostraron expansión y capacidad citotóxica equivalentes de células T CD8 específicas para un agente patógeno. Los ratones que carecían de células T CD4 eliminaron la infección inicial por *L. monocytogenes* con tanta eficacia como los ratones normales. Estos experimentos muestran con claridad que las células T CD8 específicas para agente patógeno pueden generar respuestas protectoras sin el auxilio de células T CD4. Aun así, la naturaleza de la respuesta de memoria de CD8 es diferente y está disminuida en ausencia de auxilio de célula T CD4 (véase más adelante).

Una segunda vía de activación de células T CD8 independiente del auxilio de células T también es independiente de un antígeno. Las células T CD8 inespecíficas para un antígeno, indiferenciadas, pueden quedar activadas en etapas muy tempranas de infección, por IL-12 e IL-18 en un "efecto de espectador", y producen citocinas como IFN-γ que ayudan a hacer progresar la respuesta inmunitaria protectora (fig. 10-13). Los ratones infectados por *L. monocytogenes* o *B. pseudomallei* producen con rapidez una fuerte respuesta de IFN-γ, que es esencial para su supervivencia. La fuente de este IFN-γ parece ser tanto los linfocitos NK de la inmunidad innata como las células T CD8 indiferenciadas, que empiezan a secretarlo en el transcurso de las primeras horas después de la infección. Se cree que esto es demasiado pronto para cualquier expansión importante de células T CD8 específicas para un agente patógeno, que en un principio sería demasiado raro para contribuir de un modo específico para un antígeno, y demasiado pronto para la diferenciación de células T_H1 que podrían ayudar a activar a las células T CD8. La producción de IFN-γ por células T tanto NK como CD8 en este momento temprano puede bloquearse de forma experimental mediante anticuerpos contra IL-12 e IL-18, lo que sugiere que estas citocinas son la causa. La fuente de IL-12 e IL-18 no se identificó en este experimento, pero son producidas por macrófagos y células dendríticas en respuesta a activación por medio de TLR. Estos experimentos indican que las células T CD8 indiferenciadas pueden contribuir de manera inespecífica en una clase de defensa innata, que no requiere células T CD4, en respuesta a señales tempranas de infección.

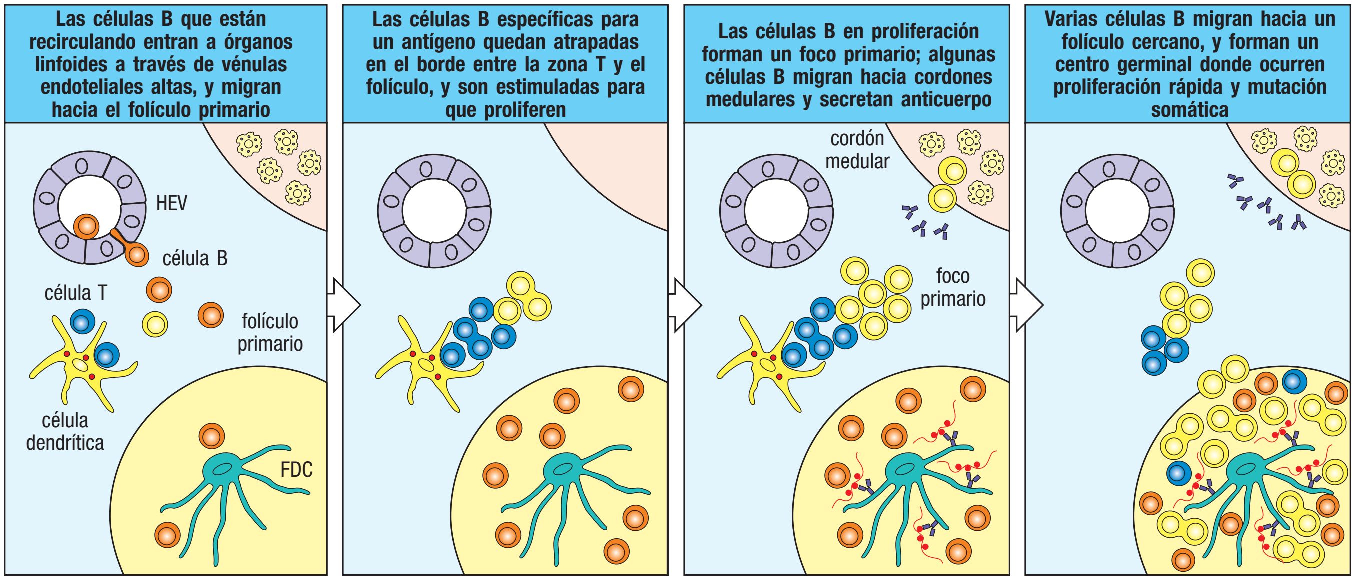
10-9 En tejidos linfoides aparecen respuestas de anticuerpo bajo la dirección de células T auxiliares CD4

La migración hacia afuera de los tejidos linfoides tiene una clara importancia para las acciones efectoras de células T citotóxicas CD8 específicas para el antígeno, células T_H17 y T_H1. Sin embargo, otra función efectora importante de las células T CD4, tanto T_H1 como T_H2, depende de sus interacciones con células B, y estas interacciones ocurren en los tejidos linfoides mismos. Las células B específicas para un antígeno proteínico no pueden activarse para que proliferen, formen centros germinales, o se diferencien hacia células plasmáticas sino hasta que encuentran una célula T auxiliar específica para uno de los péptidos derivados de ese antígeno. De este modo, las respuestas inmunitarias humorales a antígenos proteínicos no pueden ocurrir sino hasta después de que se han generado células T auxiliares específicas para ese antígeno.

Una de las preguntas más interesantes en inmunología es de qué manera dos linfocitos específicos para antígeno (la célula B de unión a antígeno indiferenciada, y la célula T auxiliar), se encuentran uno a otro para iniciar una respuesta de anticuerpos dependiente de la célula T. La respuesta probable yace en la vía migratoria de las células B por los tejidos linfoides, y la presencia de células T auxiliares en esa vía (cap. 9; fig. 10-14). Si las células B que se unen a su antígeno específico en la zona de células T de órganos linfáticos periféricos reciben señales específicas provenientes de células T auxiliares, proliferan en las áreas de células T (fig. 10-14, segundo panel). En ausencia de señales de célula T, estas células B estimuladas por el antígeno mueren en el transcurso de 24 h después de llegar a la zona de células T. Las células B que no establecen contacto con su antígeno entran a los folículos linfoides y al final siguen recirculando entre los ganglios linfáticos, la sangre y los tejidos linfoides periféricos.

Unos cinco días después de la inmunización primaria aparecen focos primarios de células B en proliferación en las áreas de células T, lo que se correlaciona con el tiempo necesario para que las células T auxiliares se diferencien. Algunas de las células B activadas en el foco primario pueden migrar hacia los cordones medulares del ganglio linfático, o hacia las partes de la pulpa roja que están cerca de las zonas de células T del bazo, donde se convierten en células plasmáticas y secretan anticuerpos específicos durante algunos días (fig. 10-14, tercer panel). Otras migran hacia el folículo (fig. 10-14, cuarto panel), donde proliferan más, y forman un centro germinal en el cual pasan por hipermutación somática y maduración de afinidad, la producción de células B con receptores de mayor afinidad para el antígeno (secciones 4-18 y 9-8).

El antígeno se retiene durante periodos muy prolongados en folículos linfoides en forma de complejos de antígeno:anticuerpo sobre la superficie de las células dendríticas foliculares locales. Los complejos de antígeno:anticuerpo, que quedan cubiertos con fragmentos de C3, se mantienen sobre la célula por receptores para los fragmentos del complemento (CR1, CR2 y CR3), así como por un receptor Fc no fagocítico (fig. 9-14). No está clara la función de este antígeno, puesto que hay pruebas de que no se requiere de modo absoluto para la estimulación de células B en el centro germinal (sección 9-10), pero puede regular la respuesta de anticuerpo a largo plazo.



Las células B que están recirculando entran a órganos linfoides a través de vénulas endoteliales altas, y migran hacia el folículo primario

Las células B específicas para un antígeno quedan atrapadas en el borde entre la zona T y el folículo, y son estimuladas para que proliferen

Las células B en proliferación forman un foco primario; algunas células B migran hacia cordones medulares y secretan anticuerpo

Varias células B migran hacia un folículo cercano, y forman un centro germinal donde ocurren proliferación rápida y mutación somática

Fig. 10-14. Los tejidos linfoides periféricos proporcionan un ambiente donde células B indiferenciadas específicas para un antígeno interactúan con células T auxiliares específicas para el mismo antígeno. Primer panel: células T específicas para una proteína extraña (células en azul) quedan activadas hacia el estado de célula auxiliar en la zona de células T por células dendríticas presentadoras de antígeno. Algunas de las células B indiferenciadas que entran a través de la HEV expresarán receptores específicos para la misma proteína extraña (células en amarillo), pero la mayoría no lo hará (células en color pardo). Segundo panel: las células B que no entran en contacto con su antígeno en la zona de células T pasan de manera normal a través de ellas y entran a los folículos linfoides, desde los cuales seguirán su recirculación por los tejidos linfáticos periféricos. Las raras células B indiferenciadas específicas para un antígeno captan la proteína extraña mediante sus receptores de antígeno de célula B, y presentan sus péptidos sobre moléculas del MHC a células T específicas para antígeno. Así, las células B y T específicas para la misma proteína extraña tienen la capacidad de interactuar a medida que las células B migran por la zona de células T. Tercer panel: la interacción con células T estimula a las células B específicas para un antígeno para que éstas proliferen y formen un foco primario, y da por resultado un cambio de isotipo. Algunas de las células B activadas migran hacia los cordones medulares, donde se dividen, se diferencian hacia células plasmáticas, y secretan anticuerpo durante algunos días. Cuarto panel: otras células B activadas migran hacia folículos linfoides primarios, donde proliferan con rapidez y forman un centro germinal con la ayuda de células T auxiliares específicas para antígeno (en azul). El centro germinal es el sitio de hipermutación somática y selección de las células B de alta afinidad (maduración de afinidad) (cap. 9). El antígeno (en rojo) que es atrapado en la forma de complejos inmunitarios (complejos de antígeno:anticuerpo:complemento) sobre la superficie de células dendríticas foliculares (FDC) puede quedar comprendido en la estimulación de células B durante la maduración de afinidad.

En el capítulo 9 se describió la proliferación, hipermutación somática y selección de células B de afinidad más alta en los centros germinales durante una respuesta de anticuerpos primaria. Las moléculas de adhesión y las quimiocinas que rigen la conducta migratoria de células B es probable que tengan mucha importancia para estos procesos, pero hasta ahora poco se sabe de su naturaleza. El par de quimiocina/receptor CXCL13/CXCR5, que controla la migración de células B hacia el folículo, puede tener importancia, en particular para células B que se dirigen hacia el centro germinal. Otro receptor de quimiocina, CCR7, que se expresa con fuerza sobre células T y con debilidad sobre células B, puede participar de manera temporal en la dirección de células B hacia la interfaz con la zona de células T. Los ligandos para CCR7 son CCL19 y CCL21, que son abundantes en la zona de células T y podrían atraer células B que tienen expresión aumentada de CCR7.

10-10 Las respuestas de anticuerpo se sostienen en los cordones medulares y la médula ósea

Las células B activadas en focos primarios migran hacia folículos adyacentes o hacia sitios de proliferación extrafoliculares locales. En estos sitios las células B crecen de manera exponencial durante un periodo que va de dos a tres días, y pasan por seis o siete divisiones celulares antes de que la progenie salga del ciclo celular y forme células plasmáticas productoras de anticuerpo *in situ* (fig. 10-15, panel superior). Casi todas estas células plasmáticas tienen un lapso de vida de dos a cuatro días, después de lo cual sufren apoptosis. Alrededor del 10% de las células plasmáticas en estos sitios extrafoliculares viven más tiempo; se desconocen su origen y su destino final. Las células B que migran hacia los folículos primarios para formar centros germinales pasan por cambio de clase y maduración de afinidad antes de convertirse en células de memoria o de abandonar el centro germinal para convertirse en células productoras de anticuerpos, que tienen un tiempo de vida considerado como prolongado (secciones 9-7 a 9-9).

Estas células B abandonan los centros germinales como plasmoblastos (precélulas plasmáticas). Los plasmoblastos que se originan en los folículos de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos migran mediante la linfa hacia la sangre y luego entran a la *lamina propria* del intestino y otras superficies epiteliales. Los que se originan en ganglios linfáticos periféricos o en folículos esplénicos migran hacia la médula ósea (fig. 10-15, panel inferior). En estos sitios distantes de producción de anticuerpos, los plasmoblastos se diferencian hacia células plasmáticas, que tienen un lapso de vida que va de meses hasta años. Se cree que éstas proporcionan los anticuerpos que pueden durar en la sangre años después de una respuesta inmunitaria inicial. Aún se desconoce si esta reserva de células plasmáticas se reabastece por medio de la diferenciación continua, pero ocasional de células de memoria. Estudios de respuestas a antígenos que no se están replicando muestran que los centros germinales sólo están presentes durante tres a cuatro semanas luego de la exposición inicial a antígeno. No obstante, pequeños números de células B siguen proliferando en los folículos durante meses. Éstos pueden ser los precursores de células plasmáticas específicas para antígeno en la mucosa y en la médula ósea durante los meses y años subsiguientes.

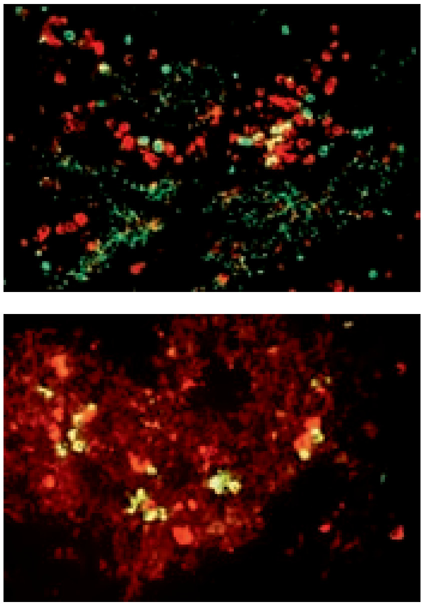


Fig. 10-15. Las células plasmáticas están dispersas en cordones medulares y la médula ósea. Estos sitios secretan anticuerpos en cantidades elevadas de modo directo hacia la sangre para distribución hacia el resto del cuerpo. En la microfotografía superior, las células plasmáticas en cordones medulares de ganglio linfático están teñidas de verde (con fluoresceína anti-IgA) si están secretando IgA, y de rojo (con rodamina anti-IgG) si están secretando IgG. Las células plasmáticas en estos sitios extrafoliculares locales son de vida breve (dos a cuatro días). Los senos linfáticos están esbozados por coloración granular verde selectiva para IgA. En la microfotografía inferior, células plasmáticas de vida más prolongada (tres semanas a tres meses o más) en la médula ósea son reveladas con anticuerpos específicos para cadenas ligeras (tinción de fluoresceína anti-λ y rodamina anti-κ). Las células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas que contienen cadenas ligeras λ se muestran en amarillo en esta microfotografía. Las que secretan inmunoglobulinas que contienen cadenas ligeras κ se tiñen de rojo. Fotografías cortesía de P. Brandtzaeg.

10-11 Los mecanismos efectores usados para eliminar una infección dependen del agente infeccioso

Casi todas las infecciones desencadenan la participación de los aspectos tanto mediado por células como humoral de la inmunidad, y en muchos casos ambos son útiles para eliminar o contener el agente patógeno y establecer inmunidad protectora (fig. 10-16), aunque la importancia relativa de los diferentes mecanismos efectores, y las clases efectivas de anticuerpos comprendidos, varían con los diferentes patógenos. Las células T citotóxicas tienen importancia en la destrucción de células infectadas por virus, y en algunas enfermedades víricas son la clase predominante de linfocitos presente en la sangre durante una infección primaria (cap. 8). Sin embargo, no debe olvidarse la participación de los anticuerpos en la eliminación del virus del organismo y en la prevención de su instalación. El virus ébola causa una fiebre hemorrágica y es uno de los virus más letales conocidos, pero algunos pacientes sobreviven y algunas personas incluso quedan infectadas pero permanecen asintomáticas. En ambos casos, una fuerte respuesta de IgG antivírica en etapas tempranas de la infección parece ser esencial para la supervivencia. La respuesta de anticuerpos parece eliminar el virus del torrente sanguíneo, y da al paciente tiempo para activar células T citotóxicas. En cambio, esta respuesta de anticuerpo no ocurrió en infecciones que resultaron mortales, el virus siguió replicándose, y aun cuando hubo cierta activación de células T, la enfermedad progresó.

Las células T citotóxicas también se requieren para la destrucción de células infectadas por algunas bacterias patógenas intracelulares, como *Rickettsia*, el agente causal del tifus. No obstante, las micobacterias, que viven dentro de vesículas de macrófagos, se mantienen alejados y controlados mediante células T_H1 CD4, que activan a macrófagos infectados para que maten a las bacterias. Los anticuerpos son los principales reactivos inmunitarios que eliminan infecciones primarias por bacterias extracelulares comunes, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Los anticuerpos IgM e IgG producidos contra componentes de la cubierta de superficie bacteriana opsonizan a las bacterias y las hacen más susceptibles a fagocitosis.

En la figura 10-16 también se indican los mecanismos comprendidos de la inmunidad a la reinfección, o inmunidad protectora, contra los patógenos listados. La inducción de inmunidad protectora es el objetivo de la creación de vacunas, y para lograr esto es necesario inducir una respuesta inmunitaria adaptativa que tiene tanto la especificidad para un antígeno como los elementos funcionales apropiados para combatir el agente patógeno particular comprendido. Los patógenos portan múltiples epítopos para células tanto B como T y, así, generan diversos anticuerpos y respuestas de células T, pero no todos estos serán igual de eficaces para eliminar la enfermedad. La inmunidad protectora consta de dos componentes: reactivos inmunitarios, como anticuerpos o células T efectoras generadas en la infección inicial o por medio de vacunación, y memoria inmunitaria duradera (fig. 10-17), que se considera en la última parte de este capítulo.

El tipo de anticuerpo o célula T efectora que ofrece protección depende de la estrategia infecciosa y el tipo de vida del agente patógeno. De este modo, cuando hay anticuerpos opsonizantes como IgG1 (sección 9-14), la opsonización y la fagocitosis de patógenos extracelulares serán más eficientes. Si hay IgE específica, los patógenos también podrán activar a los mastocitos lo que inicia con rapidez una respuesta inflamatoria mediante la liberación de histamina y leucotrienos. En muchos casos la inmunidad protectora más eficiente está mediada por anticuerpos neutralizantes que puede evitar que los patógenos establezcan una infección, y casi todas las vacunas establecidas contra infecciones víricas agudas propias de la niñez funcionan al inducir anticuerpos protectores. Por ejemplo, la inmunidad eficaz contra el virus de la poliomielitis requiere anticuerpos preexistentes (fig. 10-16), porque el virus infecta con rapidez neuronas motoras, y las destruye, a menos que se neutralice de inmediato por medio de anticuerpo y se evite su diseminación dentro del cuerpo. En la poliomielitis, el IgA específico sobre las superficies epiteliales de mucosas, también neutraliza al virus antes de que entre a los tejidos. Así, la inmunidad protectora puede comprender mecanismos efectores (IgA en este caso) que no operan en la eliminación de la infección primaria.

Cuando una respuesta inmunitaria adaptativa primaria suspende con éxito una infección, a menudo se eliminará la infección primaria del organismo mediante los mecanismos efectores que se comentan en los capítulos 8 y 9. Empe-

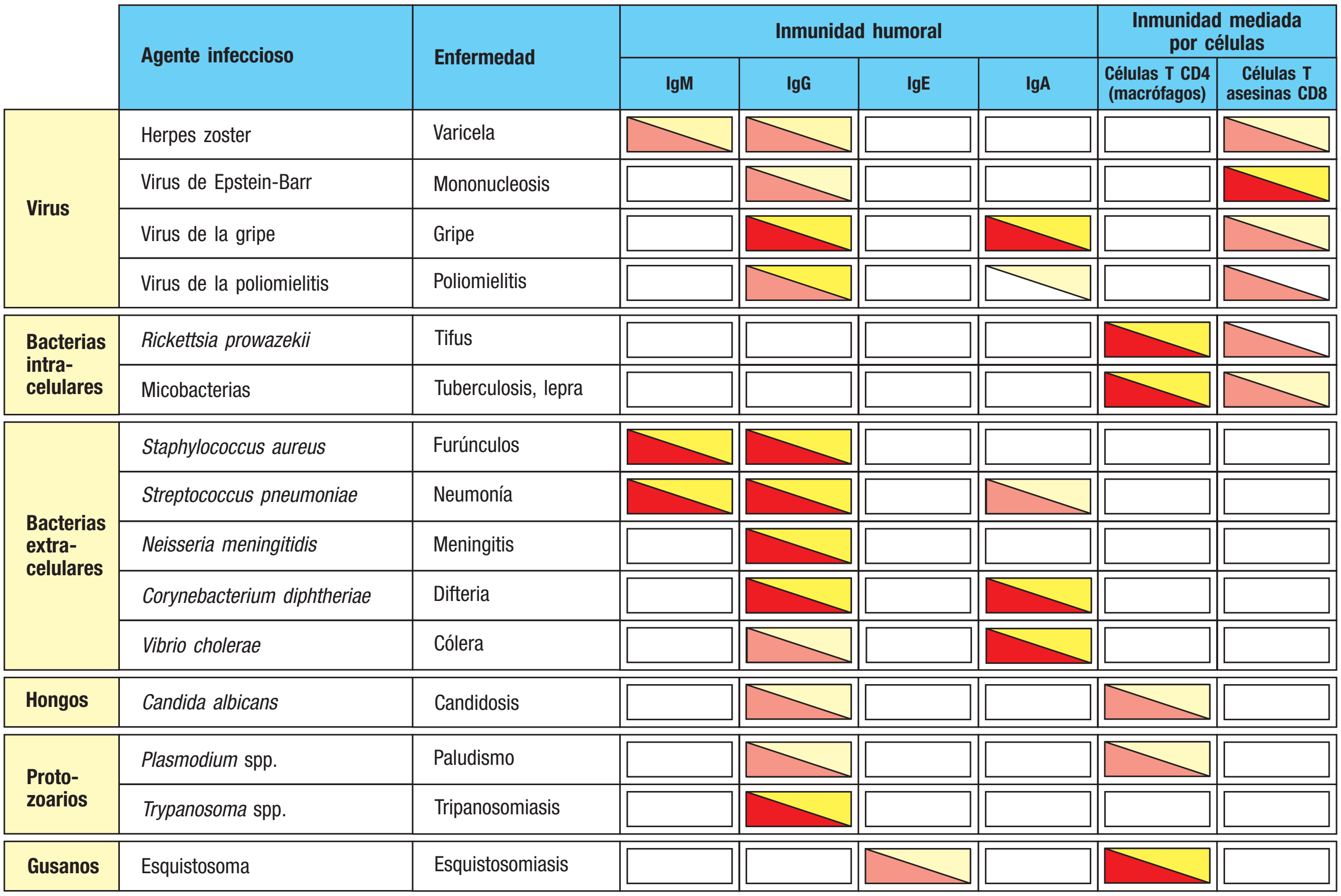


Fig. 10-16. Diferentes mecanismos efectores se usan para eliminar infecciones primarias por diferentes clases de patógenos, y para proteger contra reinfección. Los cuadros sombreados de rojo indican mecanismos de defensa usados para eliminar una infección primaria. El sombreado amarillo indica una función en la inmunidad protectora. Las sombras más pálidas indican mecanismos menos establecidos. Está claro que las clases de patógenos desencadenan respuestas inmunitarias protectoras similares, lo que refleja similitudes en sus estilos de vida. Las respuestas de CD4 indicadas en este diagrama sólo se refieren a las comprendidas en la activación de macrófagos. Además, en casi todas las enfermedades, las respuestas de células T CD4 auxiliares participarán en la estimulación de la producción del anticuerpo, cambio de clase, y la producción de células de memoria.

	Agente infeccioso	**Enfermedad**	**Inmunidad humoral**				**Inmunidad mediada por células**	
			IgM	**IgG**	**IgE**	**IgA**	**Células T CD4 (macrófagos)**	**Células T asesinas CD8**
Virus	Herpes zoster	Varicela	🟧▨	🟧▨	☐	☐	☐	🟧▨
	Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis	☐	🟧▨	☐	☐	☐	🟥🟨
	Virus de la gripe	Gripe	☐	🟥🟨	☐	🟥🟨	☐	🟧▨
	Virus de la poliomielitis	Poliomielitis	☐	🟧🟨	☐	☐▨	☐	🟧☐
Bacterias intracelulares	*Rickettsia prowazekii*	Tifus	☐	☐	☐	☐	🟥🟨	🟧☐
	Micobacterias	Tuberculosis, lepra	☐	☐	☐	☐	🟥🟨	🟧▨
Bacterias extracelulares	*Staphylococcus aureus*	Furúnculos	🟥🟨	🟥🟨	☐	☐	☐	☐
	Streptococcus pneumoniae	Neumonía	🟥🟨	🟥🟨	☐	🟧▨	☐	☐
	Neisseria meningitidis	Meningitis	☐	🟥🟨	☐	☐	☐	☐
	Corynebacterium diphtheriae	Difteria	☐	🟥🟨	☐	🟥🟨	☐	☐
	Vibrio cholerae	Cólera	☐	🟧▨	☐	🟥🟨	☐	☐
Hongos	*Candida albicans*	Candidosis	☐	🟧▨	☐	☐	🟧▨	☐
Protozoarios	*Plasmodium* spp.	Paludismo	☐	🟧▨	☐	☐	🟧▨	☐
	Trypanosoma spp.	Tripanosomiasis	☐	🟥🟨	☐	☐	☐	☐
Gusanos	Esquistosoma	Esquistosomiasis	☐	☐	🟧▨	☐	🟥🟨	☐

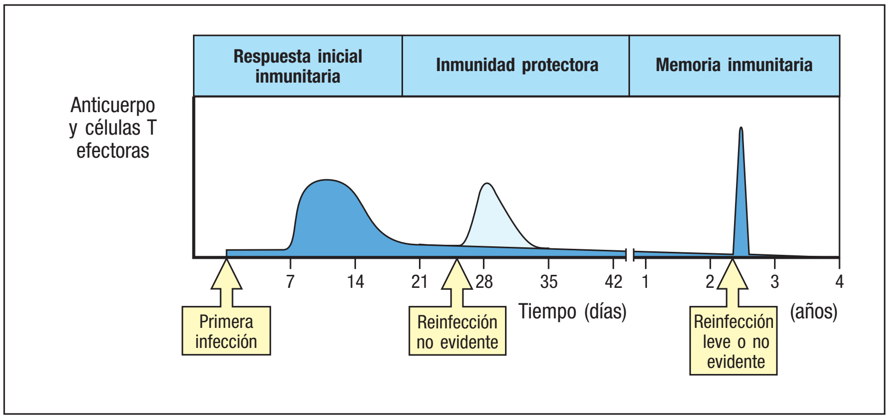


Fig. 10-17. La inmunidad protectora consta de reactivos inmunitarios preformados y memoria inmunitaria. La primera vez que se encuentra un agente patógeno particular se producen anticuerpos y células T efectoras, específicos para un agente patógeno. Sus concentraciones declinan de manera gradual luego de que se ha eliminado la infección. Una reinfección temprana por el mismo agente patógeno se elimina con rapidez por medio de estos reactivos inmunitarios preformados. Hay pocos síntomas, pero se encuentra incremento temporal de las concentraciones de reactivos inmunitarios (pico de color azul claro). Años después la reinfección lleva a un aumento rápido e inmediato de anticuerpos y células T efectoras específicos para agente patógeno como resultado de memoria inmunitaria, y los síntomas de enfermedad son leves pero no evidentes.

ro, muchos patógenos evaden la eliminación completa y persisten durante el resto de la vida del hospedador (cap. 12). El virus del herpes zoster, que causa varicela en la infección primaria, después yace latente en el cuerpo durante años sin causar enfermedad, pero más tarde en la vida, o si el organismo queda sujeto a estrés, se reactiva y causa herpes zoster.

10-12 La resolución de una infección se acompaña de la muerte de casi todas las células efectoras, y la generación de células de memoria

Cuando el sistema inmunitario adaptativo rechaza con eficacia una infección, ocurren dos cosas. Las acciones de las células efectoras eliminan el estímulo específico que en un principio las reclutó. En ausencia de este estímulo, las células luego sufren “muerte por abandono”, y se eliminan a sí mismas por apoptosis. Las células que están muriendo son eliminadas con rapidez por fagocitos y otras células, que reconocen al lípido de la membrana fosfatidilserina. Este lípido en circunstancias normales sólo se encuentra en la superficie interna de la membrana plasmática, pero en células apoptósicas se redistribuye con rapidez hacia la superficie externa, donde puede ser reconocido por receptores específicos sobre muchas células. De esta manera, la terminación de la infección no sólo conduce a la eliminación del agente patógeno, sino también a la pérdida de casi todas las células efectoras específicas para este último.

No obstante, algunas de las células efectoras se retienen, y proporcionan la materia prima para las respuestas de células T y B de memoria. Éstas son cruciales para la operación del sistema inmunitario adaptativo. Las células T de memoria, en particular, se retienen casi para siempre. Los mecanismos que subyacen la decisión de inducir apoptosis en casi todas las células efectoras y retener sólo a algunas de ellas apenas se está descubriendo, pero su funcionamiento aún no se entiende bien. Parece probable que las respuestas se encuentran en las citocinas producidas por el ambiente y por las células T en sí, y en la afinidad de los receptores de células T por sus antígenos.

Resumen

La respuesta inmunitaria adaptativa se requiere para brindar una protección eficaz al hospedador contra microorganismos patógenos. La respuesta del sistema inmunitario innato a patógenos ayuda a iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. Las interacciones con patógenos llevan a la activación de células dendríticas hacia el estado completo de célula presentadora del antígeno, y a la producción de citocinas que dirigen la calidad de la respuesta de células T CD4. Los antígenos patógenos son transportados hacia los órganos linfoides locales a través de la migración de las células dendríticas, y dichos antígenos son presentados a células T indiferenciadas específicas para cada antígeno que recirculan de modo continuo en todos los órganos linfoides. La preparación de célula T y la diferenciación de células T efectoras ocurren aquí sobre la superficie de células dendríticas cargadas con el antígeno, y las células T efectoras abandonan el órgano linfoide para efectuar inmunidad mediada por células en sitios de infección en los tejidos, o permanecen en el órgano linfoide para participar en la inmunidad humoral al activar células de unión al antígeno. Distintos tipos de respuestas CD4 ocurren en diferentes etapas de la infección y a diferentes tipos de patógenos. Durante las etapas iniciales de la infección, las citocinas sintetizadas por células dendríticas activadas impulsan respuestas de T_H17, que son potentes inductoras de inflamación aguda en sitios de infección. En infecciones crónicas, otras citocinas empiezan a impulsar respuestas T_H1 o T_H2, y las citocinas de estas células empiezan a desactivar la diferenciación de T_H17. Las células T CD8 tienen importancia en la inmunidad protectora, en especial al proteger al hospedador contra infecciones por virus e infecciones intracelulares por *Listeria* y otros microbios patógenos que tienen medios especiales para entrar al citoplasma de la célula hospedadora. Las respuestas primarias de células T CD8 a patógenos por lo general requieren el auxilio de células T CD4, pero pueden ocurrir en respuesta a algunos patógenos sin ese auxilio. Las respuestas independientes de CD4 pueden llevar a la generación y expansión de células T citotóxicas específicas para un antígeno, o a la activación inespecífica de células T CD8 indiferenciadas para que secreten IFN-γ, que a su vez contribuyen a la protección del hospedador. En circunstancias ideales, la respuesta inmunitaria adaptativa elimina el agente infeccioso y proporciona al hospedador un estado de inmunidad protectora contra reinfección por el mismo agente patógeno.

Memoria inmunitaria

Una vez considerada la forma en que se inserta la respuesta inmunitaria primaria apropiada, ahora se describirá cómo se genera inmunidad protectora duradera. El establecimiento de memoria inmunológica quizá sea la consecuencia más importante de una respuesta inmunitaria adaptativa, dado que permite al sistema inmunitario responder con mayor rapidez y eficacia a patógenos que se han encontrado con anterioridad, y evita que causen enfermedad. Las respuestas de memoria, que se llaman **respuestas inmunitarias secundarias**, **respuestas inmunitarias terciarias**, y así de manera subsecuente, dependiendo del número de exposiciones al antígeno, también difieren de modo cualitativo de las respuestas primarias. Esto en particular es claro para la respuesta de anticuerpos, en la cual las características de los anticuerpos producidos en respuestas secundarias y subsiguientes son distintas de las producidas en la respuesta primaria al mismo antígeno. Las respuestas de célula T de memoria también pueden distinguirse de manera cualitativa de las respuestas de células T indiferenciadas o efectoras. Esta parte del capítulo se enfoca de manera puntual en las características alteradas de respuestas de memoria, aunque también se comentan explicaciones que están surgiendo de cómo la memoria inmunitaria persiste después de exposición a un antígeno.

10-13 La memoria inmunitaria es prolongada luego de una infección o vacunación

La mayoría de los niños en países desarrollados son vacunados contra el virus del sarampión; antes de que la vacunación fuera difundida, la mayoría quedaba expuesta de modo natural a este virus y los niños sufrían una enfermedad aguda, desagradable y en potencia peligrosa. Sea por medio de vacunación o de infección, los niños expuestos al virus adquieren protección a largo plazo contra el sarampión, que en la mayoría de las personas dura de por vida. Esto mismo sucede para muchas otras enfermedades infecciosas: este estado de protección es una consecuencia de la memoria inmunitaria.

La base de la memoria inmunitaria ha sido difícil de explorar de forma experimental. Aunque el fenómeno fue registrado por vez primera por los griegos de la antigüedad, y se ha explotado de manera sistemática en programas de vacunación durante más de 200 años, sólo ahora está quedando claro que la memoria refleja una pequeña población de **células de memoria** especializadas que se forman durante la respuesta inmunitaria adaptativa, y que pueden persistir en ausencia del antígeno que de manera inicial las indujo. Este mecanismo para mantener memoria es congruente con la información de que sólo los individuos que quedaron expuestos por sí mismos con anterioridad a un agente infeccioso dado son inmunes, y que la memoria no depende de la exposición repetida a infección como resultado de contactos con otros individuos infectados. Esto se estableció por observaciones hechas en poblaciones de islas remotas, donde un virus como el del sarampión puede causar una epidemia, e infectar a todos los habitantes de la isla en ese momento, después de lo cual el virus desaparece durante muchos años. En el momento de la reintroducción desde fuera de la isla, el virus no afecta a la población original, pero causa enfermedad en quienes nacieron después de la primera epidemia.

En un estudio reciente se intentó determinar la duración de la memoria inmunitaria al evaluar respuestas en personas que recibieron virus de la vacuna, el virus utilizado para inmunizar contra la viruela. Puesto que la viruela se erradicó en 1978, se supone que sus respuestas representan memoria inmunitaria verdadera, y no se deben a reestimulación periódica por el virus mismo. En el estudio se encontraron fuertes respuestas de memoria de células T CD4 y CD8 específicas para vacuna hasta 75 años después de la inmunización original, y a partir de la fuerza de estas respuestas se estimó que la respuesta de memoria tuvo una vida media aproximada de 8 a 15 años. La vida media representa el tiempo que la fuerza original de una respuesta tarda en disminuir 50%. Los títulos de anticuerpos antivirus permanecieron estables, sin declinación medible.

Estos datos muestran que la memoria inmunitaria no necesita mantenerse mediante exposición repetida al virus en estado infeccioso. En lugar de eso, lo más probable es que la memoria se sostenga por medio de linfocitos específicos para antígeno, de vida prolongada, que se indujeron por la exposición original y que persisten hasta un segundo encuentro con el agente patógeno. Aun cuando casi todas las células de memoria se encuentran en un estado de reposo, estudios cuidadosos han mostrado que en cualquier momento un pequeño porcentaje se está dividiendo. No está claro qué estimula esta división celular poco frecuente, pero es probable que la causa sean las citocinas producidas, sea de modo constitutivo o durante respuestas inmunitarias específicas para un antígeno y están dirigidas a otros antígenos que no muestran reacción cruzada. El número de células de memoria para un antígeno dado está muy regulado, y permanece casi constante durante la fase de memoria, lo que refleja un mecanismo de control que mantiene un equilibrio entre la proliferación y la muerte celulares.

La memoria inmunitaria puede medirse de forma experimental de diversas maneras. Para esos estudios se han favorecido las valoraciones de transferencia adoptiva (Apéndice I, sección A-42) de linfocitos provenientes de animales inmunizados con antígenos no vivos, simples, porque el antígeno no puede proliferar. En estos experimentos, la existencia de células de memoria se mide sólo en cuanto a la transferencia de capacidad de respuesta específica desde un animal inmunizado o “preparado” hacia un receptor no inmunizado, según se probó por una inmunización subsiguiente con el antígeno. Los animales que recibieron células de memoria tuvieron una respuesta más rápida y robusta a la exposición a antígeno que los testigos que no recibieron células, o que recibieron células de donadores no inmunes.

Experimentos como estos han mostrado que cuando se inmuniza por vez primera a un animal con un antígeno proteínico, la memoria funcional de células T auxiliares contra ese antígeno aparece de modo repentino y alcanza un máximo luego de alrededor de cinco días. La memoria de células B específicas para un antígeno funcional aparece algunos días más tarde, porque la activación de células B no puede empezar sino hasta que se dispone de células T auxiliares, y las células B deben entrar entonces a una fase de proliferación y selección en el tejido linfoide. Hacia un mes después de la inmunización, las células B de memoria están presentes en sus cifras máximas. Estas cifras de células de memoria luego se mantienen con poca alteración durante el resto de la vida del animal. Es importante reconocer que la memoria funcional desencadenada en estos experimentos puede deberse a los precursores de células de memoria, así como a las células de memoria mismas. Estos precursores es probable que sean células T y B activadas;

parte de la progenie de dichas células más tarde se diferenciará hacia células de memoria. Así, los precursores para memoria pueden aparecer muy poco tiempo después de inmunización, aun cuando tal vez todavía no se hayan desarrollado linfocitos tipo memoria en reposo.

En las secciones que siguen se describen con mayor detalle los cambios que ocurren en linfocitos luego de su preparación con antígeno, que llevan al desarrollo de linfocitos de memoria en reposo, y se comentan los mecanismos que podrían explicar estos cambios.

10-14 Las respuestas de células B de memoria difieren en muchos aspectos de las de células B indiferenciadas

La memoria inmunitaria en células B puede examinarse de manera muy conveniente *in vitro* al aislar células B de ratones inmunizados y volver a estimularlas con antígeno en presencia de células T auxiliares específicas para el mismo antígeno. La respuesta observada se deberá a **células B de memoria**. En comparación con una respuesta de células B primaria, que se observa cuando se aíslan células B a partir de ratones no inmunizados y se estimulan con el mismo antígeno, está claro que la respuesta generada por células B de memoria difiere en los aspectos tanto cuantitativo como cualitativo de la generada a partir de células B indiferenciadas (fig. 10-18). Las células B que pueden mostrar respuesta al antígeno aumentan de frecuencia hasta 100 veces después de su preparación inicial en la respuesta inmunitaria primaria. También producen un anticuerpo con afinidad promedio más alta que los linfocitos B no preparados, como resultado del proceso de maduración de afinidad. De este modo, tanto la expansión como la diferenciación clonales contribuyen a la memoria de células B.

Una respuesta primaria de un anticuerpo se caracteriza porque de manera inicial se produce una rápida producción de IgM, acompañada por una respuesta de IgG, debido a cambio de clase, que aparece un poco después (fig. 10-19). La respuesta de anticuerpos secundaria se caracteriza durante sus primeros días por la producción de cantidades de pequeñas de anticuerpo IgM, y cantidades mucho más grandes de anticuerpo IgG, con algo de IgA e IgE. Al principio de la respuesta secundaria, la fuente de estos anticuerpos son células B de memoria generadas en la respuesta primaria que ya cambiaron desde IgM hacia estos isotipos más maduros, y expresan IgG, IgA o IgE sobre su superficie, así como cifras un poco más altas de moléculas del MHC clase II y B7.1 que es típica de células B indiferenciadas.

La afinidad promedio de los anticuerpos IgG aumenta durante toda la respuesta primaria y se sigue incrementando durante las respuestas secundarias y subsiguientes en el proceso (fig. 10-19). La afinidad más alta de células B de memoria por antígeno, y sus cifras más altas de moléculas del MHC clase II de superficie celular, facilitan la captación y presentación del antígeno, que junto con un aumento de la expresión de moléculas coestimuladoras, permite a las células B de memoria iniciar sus interacciones cruciales con células T auxiliares con dosis más bajas de antígeno que las células B indiferenciadas. Esto signifi-

	Fuente de células B	
	Donador no inmunizado Respuesta primaria	Donador inmunizado Respuesta secundaria
Frecuencia de células B específicas para antígeno	1:10^4 a 1:10^5	1:10^2 a 1:10^3
Isotipo de anticuerpos producidos	IgM > IgG	IgG, IgA
Afinidad de anticuerpo	Baja	Alta
Hipermutación somática	Baja	Alta

Fig. 10-18. La generación de respuestas de anticuerpo secundarias a partir de células B de memoria es distinta de la generación de la respuesta de anticuerpos primaria. Estas respuestas se pueden estudiar y comparar al aislar células B de ratones donadores inmunizados y no inmunizados, y estimularlas en cultivo en presencia de células T efectoras específicas para antígeno. La respuesta primaria por lo general consta de moléculas de anticuerpo producidas por células plasmáticas derivadas de una población bastante diversa de células B precursoras específicas para diferentes epítopos del antígeno y con receptores con un rango de afinidades por el antígeno. Los anticuerpos tienen afinidad relativamente baja en general, con pocas mutaciones somáticas. La respuesta secundaria se deriva de una población mucho más limitada de células B de alta afinidad que, sin embargo, han pasado por expansión clonal importante. Sus receptores y anticuerpos tienen una alta afinidad para el antígeno y muestran mutación somática extensa. El efecto general es que si bien por lo general sólo hay un incremento de 10 a 100 veces de la frecuencia de células B que pueden activarse luego de preparación, la calidad de la respuesta de anticuerpo está muy alterada, por cuanto estos precursores inducen una respuesta mucho más intensa y eficaz.

ca que la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos empieza en etapas más tempranas después de estimulación con antígeno que en la respuesta primaria. La respuesta secundaria se caracteriza por una generación más vigorosa y más temprana de células plasmáticas que en la respuesta primaria, lo que explica la producción abundante casi inmediata de IgG (fig. 10-19).

La distinción entre las respuestas primaria y secundaria de un anticuerpo se observa con mayor claridad cuando la respuesta primaria está dominada por anticuerpos relacionados de manera estrecha entre sí, y muestran poca hipermutación somática, si es que la muestran. Esto ocurre en cepas de ratones endogámicas en respuesta a ciertos haptenos que son reconocidos por un grupo limitado de células B indiferenciadas. Los anticuerpos producidos son codificados por los mismos genes V_H y V_L en todos los animales de la cepa, lo que sugiere que estas regiones variables se han seleccionado durante la evolución para el reconocimiento de determinantes sobre patógenos que muestran reacción cruzada con algunos haptenos. Como resultado de la uniformidad de la respuesta primaria, los cambios en las moléculas del anticuerpo producidas en respuestas secundarias a los mismos antígenos son fáciles de observar. Estas diferencias comprenden no sólo muchas hipermutaciones somáticas en anticuerpos que contienen las regiones V dominantes, sino que también presentan la adición de anticuerpos que incluyen segmentos de gen V_H y V_L no detectados en la respuesta primaria. Se cree que éstos se derivan de células B que se activaron a frecuencia baja durante la respuesta primaria y, así, no se detectaron, y que se diferenciaron hacia células B de memoria.

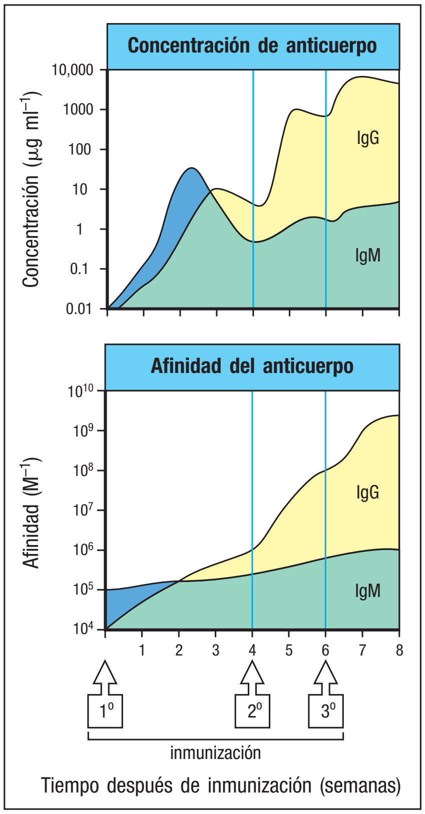


Fig. 10-19. Tanto la afinidad como la cantidad de anticuerpos aumentan con la inmunización repetida. En el panel superior se muestra el incremento de la concentración de anticuerpos con el tiempo después de una inmunización primaria (1°), seguido por una inmunización secundaria (2°) y una terciaria (3°); el panel inferior muestra el aumento de afinidad de los anticuerpos (maduración de afinidad). La maduración de afinidad se observa en su mayor parte en anticuerpo IgG (así como en IgA y IgE, que no se muestran) que proviene de células B maduras que han pasado por cambio de isotipo e hipermutación somática para dar anticuerpos de afinidad más alta. El sombreado azul representa IgM por sí sola; el sombreado amarillo IgG, y el sombreado verde la presencia tanto de IgG como de IgM. Aun cuando ocurre cierta maduración de afinidad en la respuesta de anticuerpos primaria, la mayor parte surge en respuestas más tardías a inyecciones de antígeno repetidas. Nótese que estos gráficos están a escala logarítmica; de otra manera sería imposible representar el incremento general de alrededor de un millón de veces de la concentración de anticuerpo IgG específico desde su concentración inicial.

10-15 La inmunización repetida permite incrementar la afinidad del anticuerpo por la hipermutación somática y la selección por el antígeno en centros germinales

En las respuestas inmunitarias secundaria y subsiguientes, cualquier anticuerpo que persista desde respuestas previas está disponible de inmediato para unirse al agente patógeno recién introducido. Estos anticuerpos desvían al antígeno hacia fagocitos para su degradación y eliminación (sección 9-22), y si hay suficientes anticuerpos para eliminar o inactivar al agente patógeno por completo, es posible que no surja una respuesta inmunitaria secundaria. Si el antígeno persiste, se iniciará una respuesta de células B secundarias en los órganos linfoides periféricos. Los anticuerpos que persisten desde la respuesta primaria, y los producidos en etapas tempranas durante la respuesta secundaria, son importantes para impulsar el incremento considerable de la afinidad de anticuerpos que ocurre durante la respuesta secundaria (fig. 10-19). Esto se debe a que sólo las células B de memoria cuyos receptores se unen al antígeno con suficiente avidez como para competir con el anticuerpo preexistente captarán al antígeno libre, lo procesarán y lo presentarán sobre su superficie, y de este modo, serán capaces de obtener el auxilio de células T.

Al igual que una respuesta inmunitaria primaria, una respuesta de células B secundaria empieza con la proliferación de células B y T en la interfase entre las zonas de células T y B. Las células T de memoria pueden entrar en tejidos no linfoides como resultado de cambios en las moléculas de la superficie celular que afectan la migración y la dirección (sección 10-6), pero se cree que las células B de memoria siguen recirculando a través de los mismos compartimientos linfoides secundarios que las células B indiferenciadas, sobre todo en los folículos del bazo, los ganglios linfáticos y las placas de Peyer de la mucosa intestinal. Algunas células B de memoria también pueden encontrarse en las zonas marginales del bazo (fig. 1-19), aunque no está claro si éstas representan un subgrupo distinto de células B de memoria.

Las células B de memoria que han captado un antígeno presentan complejos de péptido:MHC clase II a sus células T auxiliares efectoras cognadas que rodean e infiltran los centros germinales. El contacto entre las células B presentadoras de antígeno y células T auxiliares lleva a un intercambio de señales activadoras y a la proliferación rápida tanto de células B específicas para antígeno activadas como de células T auxiliares. Dado que las células B de memoria de afinidad más alta compiten con mayor eficacia por un antígeno, sólo estas células B son estimuladas con eficiencia en la respuesta inmunitaria secundaria. Las células B reactivadas que todavía no han pasado por diferenciación hacia células plasmáticas migran

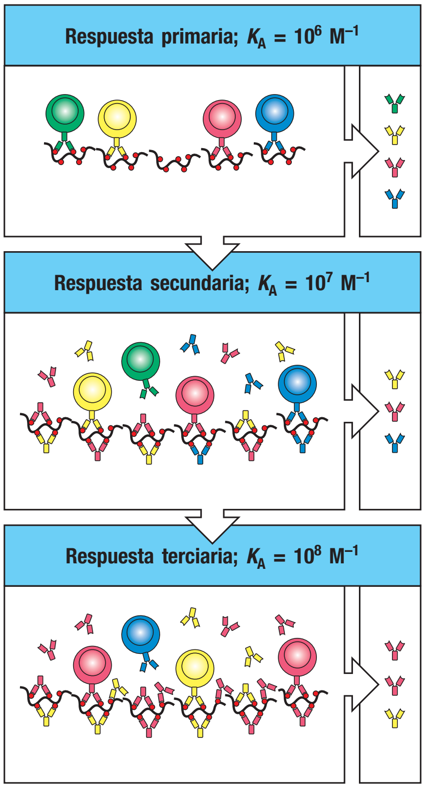

Respuesta primaria; $K_A = 10^6\ M^{-1}$
Respuesta secundaria; $K_A = 10^7\ M^{-1}$
Respuesta terciaria; $K_A = 10^8\ M^{-1}$

Fig. 10-20. El mecanismo de maduración de afinidad en una respuesta de anticuerpo. Al principio de una respuesta primaria, las células B que tienen receptores con una amplia variedad de afinidades (K_A), la mayor parte de los cuales se unirá a un antígeno con afinidad baja, captan antígeno, lo presentan a células T auxiliares, y quedan activadas para producir anticuerpos de afinidad variable y considerada como baja (panel superior). Estos anticuerpos luego se unen a un antígeno y lo eliminan, de modo que sólo las células B con receptores de la afinidad más alta pueden seguir captando antígeno e interactuando de manera eficiente con células T auxiliares. Por ende, esas células B se seleccionarán para pasar por expansión y diferenciación clonal adicionales, y los anticuerpos que producen dominarán una respuesta secundaria (panel central). Estos anticuerpos de afinidad más alta a su vez competirán por antígeno y seleccionarán para la activación de células B que portan receptores de afinidad aún más alta en la respuesta terciaria (panel inferior).

hacia el folículo y se convierten en células B de centro germinal. Ahí, entran en una segunda ronda de proliferación, durante la cual el DNA que codifica para sus dominios VH de inmunoglobulina pasa por hipermutación somática, antes de diferenciarse hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpos (sección 9-8). La afinidad de los anticuerpos producidos aumenta de manera progresiva y rápida, porque las células B que tienen los receptores de antígeno de más alta afinidad producidos por hipermutación somática se unen a antígeno con mayor eficiencia, y se seleccionarán para proliferar por sus interacciones con células T auxiliares específicas para antígeno en el centro germinal (fig. 10-20).

10-16 Las células T de memoria están aumentadas de frecuencia en comparación con las células T indiferenciadas específicas para el mismo antígeno, y tienen necesidades de activación y proteínas de superficie celular distintas que las distinguen de las células T efectoras

Puesto que el receptor de célula T no pasa por cambio de clase ni por hipermutación somática, no es tan fácil identificar una célula T de memoria de modo inequívoco, como lo es identificar una célula B de memoria. Después de la inmunización, el número de células T reactivas a un antígeno aumenta de manera notoria a medida que se producen células T efectoras, y después disminuye para persistir a una cifra de 100 a 1000 veces por arriba de la frecuencia inicial durante el resto de la vida del animal o la persona (fig. 10-21). Estas células persistentes se denominan **células T de memoria**. Son células de vida prolongada con un conjunto particular de proteínas en la superficie celular, respuestas a estímulos, y expresión de genes que controlan la supervivencia de la célula. En general, sus proteínas de la superficie celular son similares a las de células efectoras, pero existen algunas diferencias distintivas (fig. 10-22). En células B, hay una obvia distinción entre células efectoras y de memoria, porque las células B efectoras son células plasmáticas con diferenciación terminal que ya se han activado para secretar anticuerpo hasta que mueren.

Un problema importante en experimentos encaminados a establecer la existencia de células T de memoria, es que muchas de las valoraciones para la función efectora de célula T requieren varios días, durante los cuales las células T de memoria putativas son reinducidas hacia el estado de célula efectora. Así, las valoraciones que requieren varios días no distinguen entre células efectoras preexistentes y células T de memoria, porque las células de memoria pueden adquirir actividad efectora durante el periodo de la valoración. Aun así, este problema no se aplica a las células T citotóxicas, porque las células T efectoras citotóxicas

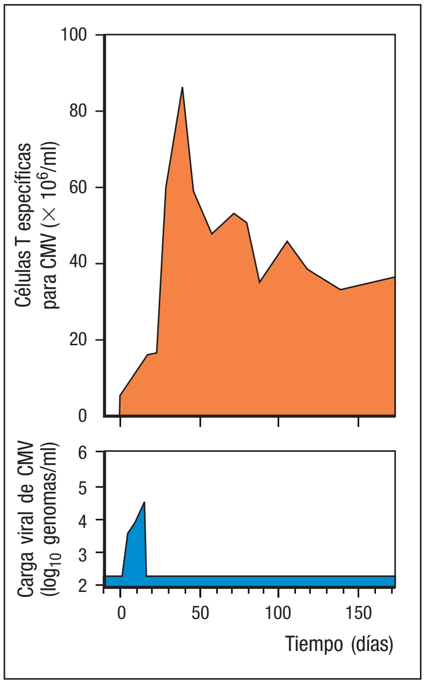
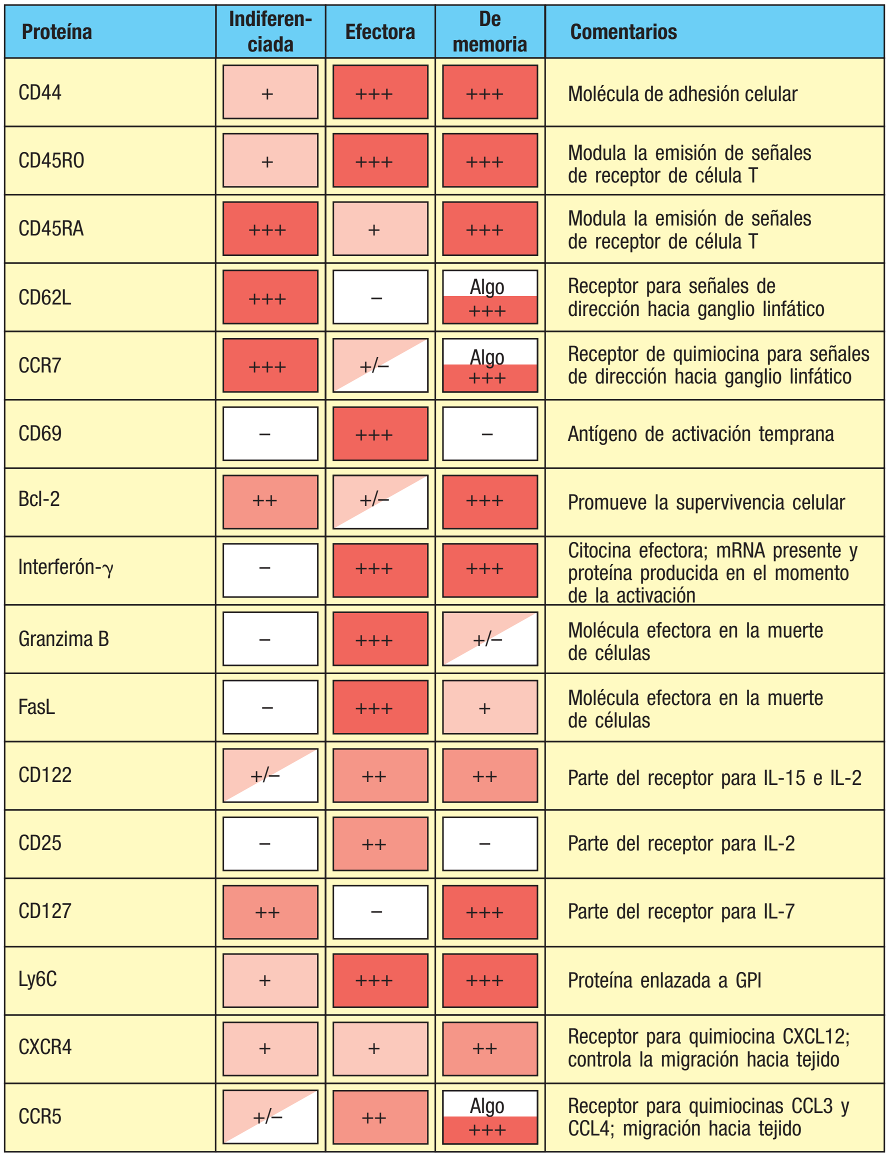


Fig. 10-21. Generación de células T de memoria después de infección por virus. Luego de infección, en este caso reactivación de citomegalovirus (CMV) latente, aumenta en forma notable la cantidad de células T específicas de antígeno viral, y no ocurre regreso para brindar concentración baja sostenida de células T de memoria. El panel superior muestra la cantidad de células T (color naranja); el panel inferior muestra el curso de la infección viral (azul), estimada por la cantidad de DNA viral en la sangre. Datos cortesía de G. Aubert.



Proteína	Indiferenciada	Efectora	De memoria	Comentarios
CD44	+	+++	+++	Molécula de adhesión celular
CD45RO	+	+++	+++	Modula la emisión de señales de receptor de célula T
CD45RA	+++	+	+++	Modula la emisión de señales de receptor de célula T
CD62L	+++	–	Algo +++	Receptor para señales de dirección hacia ganglio linfático
CCR7	+++	+/–	Algo +++	Receptor de quimiocina para señales de dirección hacia ganglio linfático
CD69	–	+++	–	Antígeno de activación temprana
Bcl-2	++	+/–	+++	Promueve la supervivencia celular
Interferón-γ	–	+++	+++	Citocina efectora; mRNA presente y proteína producida en el momento de la activación
Granzima B	–	+++	+/–	Molécula efectora en la muerte de células
FasL	–	+++	+	Molécula efectora en la muerte de células
CD122	+/–	++	++	Parte del receptor para IL-15 e IL-2
CD25	–	++	–	Parte del receptor para IL-2
CD127	++	–	+++	Parte del receptor para IL-7
Ly6C	+	+++	+++	Proteína enlazada a GPI
CXCR4	+	+	++	Receptor para quimiocina CXCL12; controla la migración hacia tejido
CCR5	+/–	++	Algo +++	Receptor para quimiocinas CCL3 y CCL4; migración hacia tejido

Fig. 10-22. La expresión de muchas proteínas se altera cuando células T indiferenciadas se convierten en células T de memoria. Las proteínas que se expresan de manera diferente en células T indiferenciadas, efectoras y de memoria incluyen moléculas de adhesión, que rigen las interacciones con células presentadoras de antígeno y células endoteliales; receptores de quimiocina, que afectan la migración hacia tejidos linfoides y el sitio de inflamación; proteínas y receptores que promueven la supervivencia de células de memoria, y proteínas que participan en funciones efectoras, como la granzima B. Algunos cambios también aumentan la sensibilidad de la célula T de memoria para estimulación por antígeno. Muchos de los cambios que ocurren en células T de memoria también se observan en células efectoras, pero algunos, como la expresión de las proteínas de superficie celular CD25 y CD69, son específicos para células T efectoras; otros, como la expresión del factor de supervivencia Bcl-2, se limitan a células T de memoria de vida prolongada. Esta lista representa un cuadro general que se aplica a células tanto CD4 como CD8 en ratones y seres humanos, pero en aras de la sencillez se han omitido algunos detalles que pueden diferir entre estos grupos de células.

pueden programar a una célula blanco para su lisis en cinco minutos, mientras que las células T CD8 de memoria necesitan una cantidad de tiempo mayor que este, para ser reactivadas y hacerse citotóxicas. De este modo, sus acciones citotóxicas aparecerán más tarde que las de cualquier célula efectora preexistente, aun cuando pueden activarse sin pasar por síntesis de DNA, como se demuestra por estudios realizados en presencia de inhibidores de la mitosis.

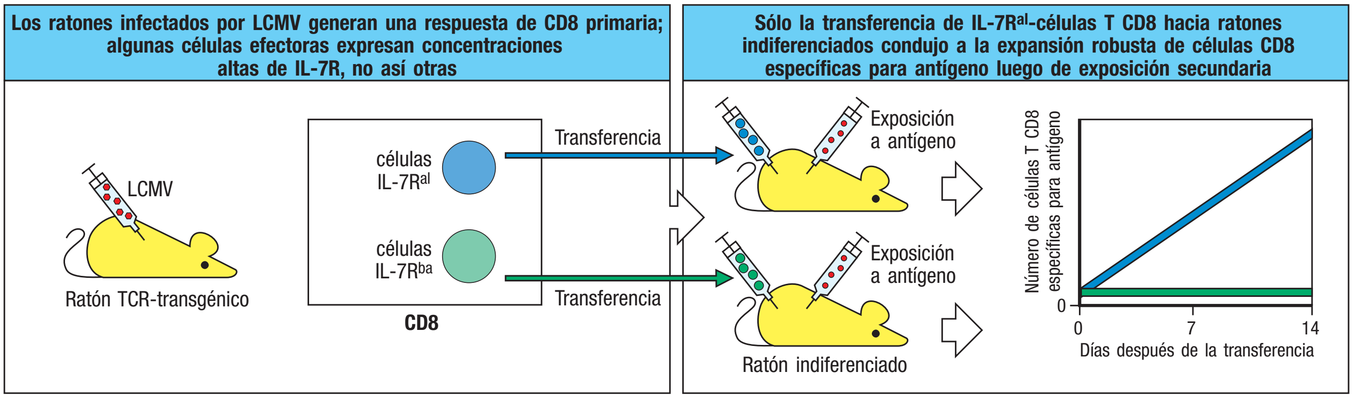
A últimas fechas se ha hecho posible rastrear clones particulares de células T CD8 específicas para un antígeno al teñirlas con complejos de péptido:MHC tetraméricos (apéndice I, sección A-28). Se ha encontrado que el número de células T CD8 específicas para antígeno se incrementa de manera notoria durante una infección, y luego disminuye hasta 100 veces; de cualquier modo, esta cifra final es en forma representativa más alta que antes de la preparación. Estas células siguen expresando algunos marcadores característicos de células activadas, como CD44, pero dejan de expresar otros marcadores de activación, como CD69. Además, expresan más Bcl-2, una proteína que promueve la supervivencia celular y quizá sea la causa de la vida media prolongada de las células CD8 de memoria.

La subunidad α del receptor de IL-7 (IL-7Rα o CD127) puede ser un buen marcador para células T activadas que se convertirán en células de memoria de vida prolongada (fig. 10-22). Las células T indiferenciadas expresan IL-7Rα, pero se pierde con rapidez en el momento de la activación y casi ninguna célula T efectora la expresa. Por ejemplo, durante el máximo de la respuesta efectora contra el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) en ratones, cercano el día siete de la infección, una pequeña población de alrededor de 5% de las células T efectoras CD8 expresó concentraciones altas de IL-7Rα. La transferencia adoptiva de estas células, pero no las células T efectoras que expresan cifras bajas de IL-7Rα, podría proporcionar memoria de célula T CD8 funcional a ratones no infectados (fig. 10-23). Este experimento sugiere que el mantenimiento temprano, o la reexpresión, de IL-7Rα identifica células T CD8 efectoras que generan células T de memoria, aunque todavía se desconoce si este proceso está regulado, y de qué modo. Las células T de memoria son más sensibles a estimulación por antígeno que las células T indiferenciadas, y producen con mayor rapidez y de manera más vigorosa citocinas como IFN-γ en respuesta a esa estimulación.

El tema de la memoria ha sido más difícil de abordar de modo directo para respuestas de célula T CD4, debido en parte a que sus respuestas son menores que las de células T CD8, y porque, hasta hace poco, no había reactivos de péptido:MHC clase II similares a los tetrámeros de péptido:MHC clase I. Como quiera que sea, la transferencia y la preparación de células T indiferenciadas que portan transgenes que codifican para receptor de célula T que dan a las células T una especificidad de péptido:MHC conocida, hicieron posible visualizar células T CD4 de memoria. Aparecen como una población de células de vida prolongada que comparten algunas características de superficie de células T efectoras activadas, pero que son distintas de las células T efectoras por cuanto requieren reestimulación adicional antes de actuar sobre células blanco. Son en particular importantes los cambios en tres proteínas de la superficie celular (L-selectina, CD44 y CD4), que ocurren sobre las células T CD4 de memoria putativa después de exposición a un antígeno. La L-selectina se pierde en casi todas las células T CD4 de memoria, mientras que las cifras de CD44 aumentan en todas las células T de memoria; estos cambios contribuyen a dirigir la migración de células T de memoria desde la sangre hacia los tejidos en lugar de mandarlas hacia el tejido linfoide. La isoforma de CD45 cambia debido a empalme alternativo de exones que codifican para el dominio extracelular de CD45, lo que conduce a isoformas, como CD45RO, que son de menor tamaño y se relacionan con mayor facilidad con el receptor de célula T, y facilitan el reconocimiento de antígeno (fig. 10-22). Estos cambios son característicos de células que se han activado para hacerse células T efectoras, aunque algunas de las células sobre las cuales han ocurrido estos cambios tienen muchas características de células T CD4 en reposo, lo que sugiere que representan células T CD4 de memoria. Sólo después de una reexposición a un antígeno sobre una célula presentadora del antígeno, logran un estado de célula T efectora, y adquieren todas las características de células T_H2 o T_H1, que secretan IL-4 e IL-5, o IFN-γ, respectivamente.

Por tanto, parece razonable designar a estas células como células T CD4 de memoria, y suponer que las células T CD4 indiferenciadas pueden diferenciarse hacia células T efectoras o hacia células T de memoria que más tarde pueden activarse hacia el estado efector. Al igual que con las células T CD8 de memoria, la coloración directa de células T CD4 con tetrámeros de péptido:MHC clase II

Fig. 10-23. La expresión del receptor de IL-7 (IL-7R) indica cuáles células T efectoras CD8 pueden generar respuestas de memoria robustas. Se infectó a ratones que expresaban un transgén que codifica para receptor de célula T (TCR) específico para un antígeno vírico del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), y se recolectaron células efectoras en el día 11. Las células T CD8 efectoras que expresaban concentraciones altas de IL-7R (IL-7R^{al}, azul) se separaron y se transfirieron hacia un grupo de ratones indiferenciados, y las células T CD8 efectoras que expresaban IL-7R baja (IL-7R^{ba}, verde) se transfirieron a otro grupo. Tres semanas después de la transferencia, se expuso a los ratones a una bacteria procesada mediante procedimientos de ingeniería para que expresara el antígeno viral original, y los números de células T transferidas que mostraron respuesta (detectadas por su expresión del TCR transgénico) se midieron en diversos momentos luego de la exposición. Sólo las células efectoras IL-7R^{al} transferidas pudieron generar una expresión robusta de células T CD8 después de la exposición secundaria.


Los ratones infectados por LCMV generan una respuesta de CD8 primaria; algunas células efectoras expresan concentraciones altas de IL-7R, no así otras

Sólo la transferencia de IL-7R^{al}-células T CD8 hacia ratones indiferenciados condujo a la expansión robusta de células CD8 específicas para antígeno luego de exposición secundaria

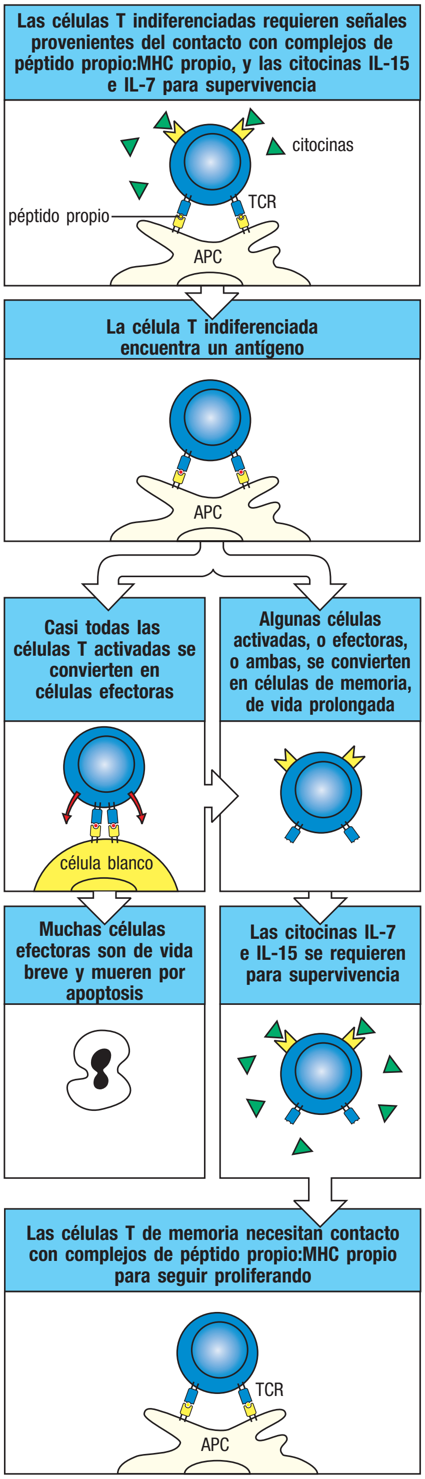

Las células T indiferenciadas requieren señales provenientes del contacto con complejos de péptido propio:MHC propio, y las citocinas IL-15 e IL-7 para supervivencia
citocinas
TCR
péptido propio
APC
La célula T indiferenciada encuentra un antígeno
APC
Casi todas las células T activadas se convierten en células efectoras
célula blanco
Algunas células activadas, o efectoras, o ambas, se convierten en células de memoria, de vida prolongada
Muchas células efectoras son de vida breve y mueren por apoptosis
Las citocinas IL-7 e IL-15 se requieren para supervivencia
Las células T de memoria necesitan contacto con complejos de péptido propio:MHC propio para seguir proliferando
TCR
APC

Fig. 10-24. Las células T indiferenciadas y las células T de memoria tienen diferentes requerimientos para supervivencia. Para sobrevivir en la periferia, las células T indiferenciadas requieren estimulación periódica por las citocinas IL-7 e IL-15, y por antígenos propios presentados por moléculas del MHC. En el momento de la preparación con su antígeno específico, una célula T indiferenciada se divide y se diferencia. La mayor parte de la progenie se diferencia hacia células efectoras de vida relativamente breve, pero algunas se convierten en células T de memoria de vida prolongada, que necesitan ser sostenidas por citocinas pero que no requieren contacto con complejos de péptido propio:MHC propio solo para sobrevivir. Empero, el contacto con antígenos propios parece ser necesario para que las células T de memoria sigan proliferando y, de este modo, mantengan su número en el fondo común de memoria.

(apéndice I, sección A-28) está revolucionando el campo. Esta técnica no sólo permite identificar células T CD4 específicas para antígeno, sino también, al usar tinción de citocina intracelular (apéndice I, sección A-27), determinar si son células $T_{H}1$ o $T_{H}2$. Estas mejorías en la identificación y fenotipificación de células T CD4 incrementarán con rapidez el conocimiento de estas hasta ahora misteriosas células, y podría contribuir con valiosa información comparativa sobre células T CD4 indiferenciadas, de memoria y efectoras.

Los mecanismos homeostáticos que rigen la supervivencia de células T de memoria difieren de los que operan para células T indiferenciadas. Las células T de memoria se dividen con mayor frecuencia que las células T indiferenciadas, y su expansión está controlada por un equilibrio entre proliferación y muerte celular. Al igual que con las células indiferenciadas, la supervivencia de células T de memoria requiere estimulación por las citocinas IL-7 e IL-15. IL-7 se requiere para la supervivencia de células T de memoria tanto CD4 como CD8 pero, además, IL-15 es crucial para la supervivencia y proliferación a largo plazo de células T de memoria CD8 en condiciones normales. Para células T CD4 de memoria, aún hay controversias respecto a la función de IL-15.

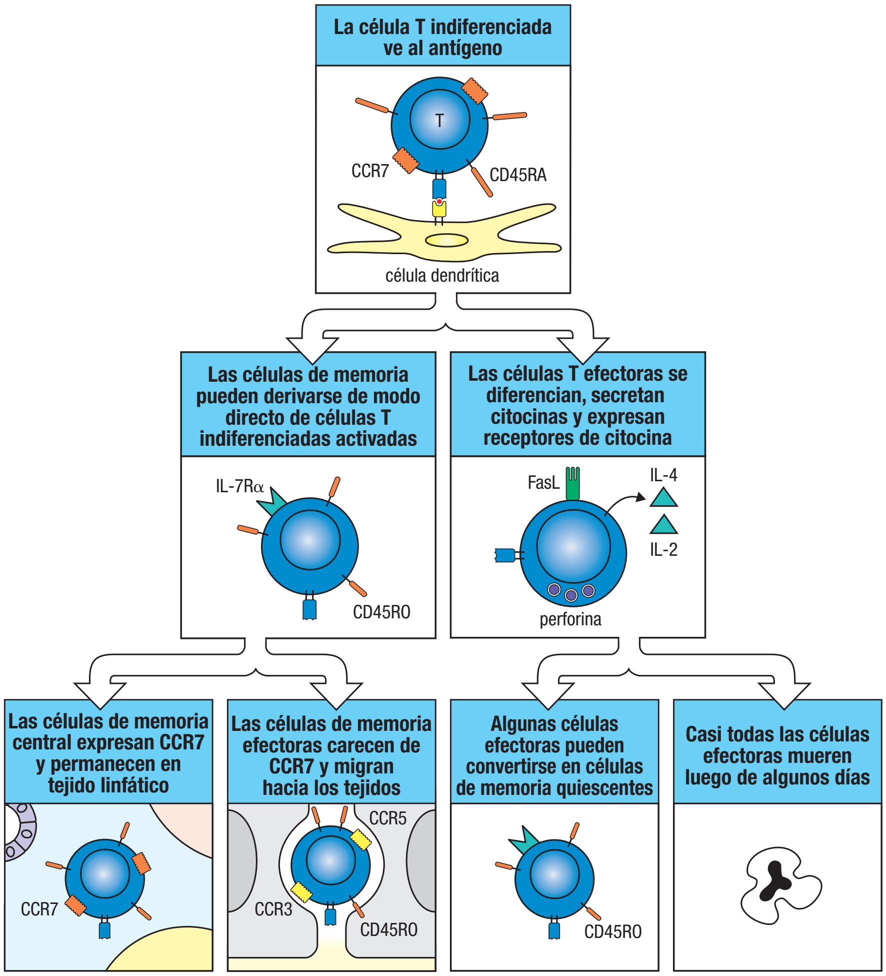
Además de la estimulación por citocina, las células T indiferenciadas también requieren contacto con complejos de péptido propio:MHC propio para su supervivencia a largo plazo en la periferia (sección 7-29), pero parece ser que las células T de memoria no tienen este requerimiento. No obstante, se ha encontrado que las células T de memoria que sobreviven después de transferencia hacia los hospedadores con deficiencia de MHC, tienen algunos defectos de las funciones de memoria de célula T típica, lo que indica que su proliferación y función óptima continuas pueden requerir estimulación por complejos de péptido propio:MHC (fig. 10-24).

10-17 Las células T de memoria son heterogéneas e incluyen subgrupos de memoria central y efector

A últimas fechas se ha descubierto que las células T tanto CD4 como CD8 pueden diferenciarse hacia dos tipos de células de memoria con características de activación distintas (fig. 10-25). Un tipo se llama **célula de memoria efectora** porque puede madurar con rapidez hacia una célula T efectora y secretar grandes cantidades de IFN-γ, IL-4 e IL-5 en etapas tempranas luego de la reestimulación. Estas células carecen del receptor de quimiocina CCR7, pero expresan cifras altas de integrinas β_1 y β_2, así como receptores para quimiocinas inflamatorias. Este perfil sugiere que estas células de memoria efectoras están especializadas para entrar con rapidez en tejidos inflamados. El otro tipo se llama una **célula de memoria central**. Expresa CCR7 y, por consiguiente, se esperaría que recircule con mayor facilidad hacia las zonas de células T de tejidos linfoides periféricos, al igual que las células T indiferenciadas. Las células de memoria central son muy sensibles al enlace cruzado de sus receptores de célula T, y expresan con rapidez ligando CD40 en respuesta; sin embargo, tardan más tiempo que las células de memoria efectoras en diferenciarse hacia células T efectoras y, así, no secretan cantidades tan grandes de citocinas en etapas tempranas después de reestimulación.

La distinción entre células de memoria central y células efectoras, se ha hecho tanto en seres humanos como en ratones. Empero, esta distinción general no implica que cada subgrupo sea una población uniforme. Dentro del subgrupo de memoria

Fig. 10-25. Las células T se diferencian hacia subgrupos de memoria central y de memoria efectora distinguidos por la expresión del receptor de quimiocina CCR7. Las células de memoria quiescentes que portan la proteína de superficie CD45RO característica pueden surgir a partir de células efectoras activadas (mitad derecha del diagrama) o de manera directa desde células T indiferenciadas activadas (mitad izquierda del diagrama). Dos tipos de células T de memoria quiescentes pueden derivarse de la respuesta primaria de células T. Las células de memoria centrales expresan CCR7 y permanecen en los tejidos linfoides periféricos luego de reestimulación. El otro tipo de células de memoria, las células de memoria efectoras, maduran con rapidez hacia células T efectoras tras reestimulación, y secretan grandes cantidades de IFN-γ, IL-4 e IL-5. No expresan el receptor CCR7, pero expresan receptores (CCR3 y CCR5) para quimiocinas inflamatorias.


La célula T indiferenciada ve al antígeno
T
CCR7
CD45RA
célula dendrítica
Las células de memoria pueden derivarse de modo directo de células T indiferenciadas activadas
IL-7Rα
CD45RO
Las células T efectoras se diferencian, secretan citocinas y expresan receptores de citocina
FasL
IL-4
IL-2
perforina
Las células de memoria central expresan CCR7 y permanecen en tejido linfático
CCR7
Las células de memoria efectoras carecen de CCR7 y migran hacia los tejidos
CCR5
CCR3
CD45RO
Algunas células efectoras pueden convertirse en células de memoria quiescentes
CD45RO
Casi todas las células efectoras mueren luego de algunos días

central que expresa CCR7 hay extensas diferencias de la expresión de otros marcadores, en particular receptores para otras quimiocinas. Por ejemplo, dentro de las células de memoria central positivas para CCR7 hay un grupo de células que expresan se CXCR5, un receptor para CXCL13, una quimiocina sintetizada en folículos de células B. Estas células T de memoria central positivas para CXCR5 se han llamado **células auxiliares foliculares**; producen IL-2 y proporcionan auxilio a células B.

En el momento de la estimulación por antígeno, las células de memoria central pierden con rapidez la expresión de CCR7 y se diferencian hacia células de memoria efectoras. Las células de memoria efectoras también son heterogéneas en los receptores de quimiocina que expresan, y se han clasificado según los receptores de quimiocina típicos de T_H1, como CCR5, y de T_H2, como CCR4. Las células de memoria central todavía no están comprometidas hacia líneas efectoras particulares, e incluso las células de memoria efectoras no están por completo comprometidas a la línea T_H1 o T_H2, aunque hay cierta correlación entre su gasto final de células T_H1 o T_H2 y los receptores de quimiocina expresados. La estimulación adicional con un antígeno parece impulsar la diferenciación de células de memoria efectoras de manera gradual hacia los distintos linajes de células T efectoras.

10-18 El auxilio de células T CD4 se requiere para la memoria de las células T CD8, y comprende emisión de señales de CD40 e IL-2

Ya se describió de qué modo las respuestas de célula T CD8 primarias a *Listeria monocytogenes* pueden ocurrir en ratones que carecen de células T CD4. Luego de siete días de infección, los ratones normales y los que carecen de células T CD4 muestran expansión y actividad de células T efectoras CD8 específicas para un agente patógeno (sección 10-8). Con todo esto, no tienen la misma capacidad para generar células T CD8 de memoria. Se encontró que los ratones que carecen de células T CD4 debido a una deficiencia del MHC clase II generan respuestas secundarias mucho más débiles, caracterizadas por muchas menos células T CD8 de memoria en expansión específicas para el agente patógeno. En este experimento, los microorganismos *Listeria* portaron un gen que codificaba para la proteína ovoalbúmina, y fue la respuesta a esta a proteína lo que se midió como un marcador para la memoria de células T CD8 (fig. 10-26). Las células T CD4 en estos ratones estuvieron deficientes, tanto en la respuesta primaria, como durante cualquier exposición secundaria y, de esta manera, el requerimiento de células T CD4 podría ser en la programación inicial de células T CD8 durante su activación primaria para permitir el desarrollo de memoria o, de modo alternativo, en el suministro de auxilio durante la respuesta de memoria secundaria.

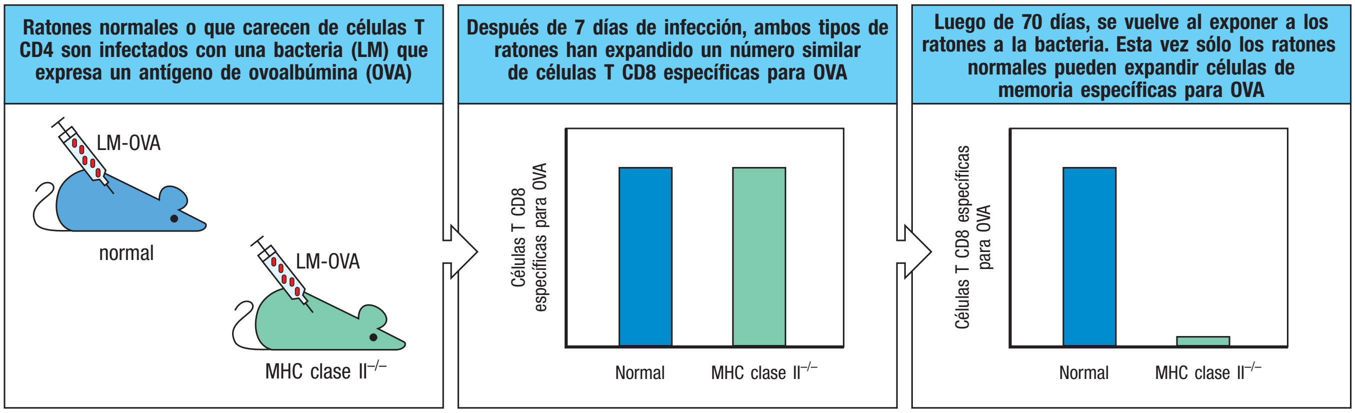
Esta pregunta se resolvió por observaciones con las células T CD8 de memoria que aparecieron en ausencia de la ayuda de CD4, y mostraron capacidad muy reducida para proliferar incluso después de que se transfirieron hacia ratones normales. Esto indica que es su programación para hacerse células de memoria es deficiente, y no solo una falta de auxilio de células T CD4 en el momento de respuestas secundarias. El requerimiento de ayuda de CD4 en la generación de memoria CD8 también se ha demostrado mediante experimentos en los cuales las células T CD4 se eliminaron por medio de tratamiento con anticuerpo, o en los cuales los ratones tuvieron deficiencia del gen que codifica para CD4. Estos experimentos indican que el auxilio de células T CD4 es necesario para programar células T CD8 indiferenciadas para que sean capaces de generar células de memoria que tengan la capacidad de expansión robusta en una respuesta inmunitaria secundaria.

No se entiende por completo el mecanismo que subyace a este efecto de las células T CD4, pero es probable que se comprendan al menos dos tipos de señales a la célula T CD8, las recibidas mediante CD40, y las recibidas por medio del receptor de IL-2. Las células T CD8 que no expresan CD40 son incapaces de generar células T de memoria. Si bien muchas células podrían en potencia expresar el ligando CD40 necesario para estimular CD40, es más probable que las células T CD4 sean la fuente de esta señal.

El requerimiento de emisión de señales de IL-2 en la programación de memoria CD8 se descubrió al usar células T CD8 con una deficiencia genética de la subunidad IL-2Rα que, en consecuencia, fue incapaz de responder a IL-2. Dado que la emisión de señales de IL-2Rα se requiere para el desarrollo de las células T_{reg}, los ratones que carecen de IL-2Rα presentaron un trastorno linfoproliferativo. Aun así, este trastorno no aparece en ratones que son quimeras de médula ósea mixtas, que albergan células tanto naturales como con deficiencia de IL-2Rα, y estas quimeras pueden usarse para estudiar la conducta de células con deficiencia de IL-2Rα. Cuando estos ratones quiméricos se infectaron con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) y se probaron sus respuestas, se encontró que las respuestas de CD8 de memoria fueron defectuosas de forma específica en las células T que carecían de IL-2Rα.

Las células T CD4 también parecen proporcionar ayuda en el mantenimiento del número de células T de memoria CD8, y esto parece ser distinto de su efecto en

Fig. 10-26. Las células T CD4 se requieren para el desarrollo de células T de memoria CD8 funcionales. Los ratones que no expresan moléculas del MHC clase II (MHC II$^{-/-}$) no desarrollan células T CD4. Se infectó a ratones normales y MHC II$^{-/-}$ con *Listeria monocytogenes* que expresaba el antígeno modelo ovoalbúmina (LM-OVA). Después de siete días, el número de células T CD8 específicas para OVA se puede medir usando tetrámeros de MHC que contienen un péptido OVA y que, por tanto, se unen a receptores de célula T que reaccionan con este antígeno. Luego de siete días de infección, los ratones que carecen de células T CD4 tienen el mismo número de células T CD8 específicas para OVA que los ratones normales. Con todo, cuando se permite que los ratones se recuperen durante 60 días, tiempo durante el cual se desarrollan células T de memoria, y después se vuelven a exponer a LM-OVA, los ratones que carecen de células T CD4 no expanden células de memoria CD8 específicas para OVA, mientras que los ratones normales muestran una fuerte respuesta de memoria CD8.


Ratones normales o que carecen de células T CD4 son infectados con una bacteria (LM) que expresa un antígeno de ovoalbúmina (OVA)
LM-OVA
normal
LM-OVA
MHC clase II$^{-/-}$
Después de 7 días de infección, ambos tipos de ratones han expandido un número similar de células T CD8 específicas para OVA
Células T CD8 específicas para OVA
Normal
MHC clase II$^{-/-}$
Luego de 70 días, se vuelve al exponer a los ratones a la bacteria. Esta vez sólo los ratones normales pueden expandir células de memoria específicas para OVA
Células T CD8 específicas para OVA
Normal
MHC clase II$^{-/-}$

la programación de células T CD8 indiferenciadas para convertirse en células de memoria. Cuando las células T de memoria CD8 se transfieren hacia ratones indiferenciados desde el punto de vista inmunitario, la presencia o ausencia de células T CD4 en el receptor influye sobre el mantenimiento de las células de memoria CD8. La transferencia de células de memoria CD8 hacia ratones que carecen de células T CD4 va seguida por un decremento gradual del número de células de memoria en comparación con una transferencia similar hacia ratones normales. Asimismo, las células efectoras CD8 transferidas hacia ratones que carecían de células T CD4 tuvieron un deterioro relativo de las funciones efectoras de CD8. Estos experimentos muestran que las células T CD4 activadas durante una respuesta inmunitaria tienen repercusiones importantes sobre la cantidad y calidad de la respuesta de células T CD8, incluso cuando no se necesitan para la activación de células T CD8 inicial. Las células T CD4 ayudan a programar células T CD8 indiferenciadas para que sean capaces de generar células T de memoria, ayudar a promover la actividad efectora eficiente, y ayudar a mantener el número de células T de memoria.

10-19 En individuos inmunes, las respuestas secundaria y subsiguientes son atribuibles sobre todo a linfocitos de memoria

En la evolución normal de una infección, un agente patógeno prolifera hasta una magnitud suficiente para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa, y luego estimula la producción de anticuerpos y de células T efectoras que eliminan a los patógenos del organismo. Después casi todas las células T efectoras mueren, y las concentraciones de anticuerpos declinan de manera gradual, porque los antígenos que desencadenaron la respuesta ya no están presentes en la concentración necesaria para sostenerla. Esto puede considerarse inhibición de la respuesta por retroacción. De cualquier modo, las células T y B de memoria persisten, y mantienen una capacidad aumentada para montar una respuesta a una recurrencia de la infección por el mismo agente patógeno.

Los anticuerpos y los linfocitos de memoria que persisten en un individuo inmunizado también evitan en su mayor parte la activación de células B y T indiferenciadas en un encuentro subsiguiente con el mismo antígeno. Esto puede mostrarse al transferir de modo pasivo anticuerpos o células B de memoria a receptores no expuestos al antígeno; luego cuando el receptor se inmuniza con el mismo antígeno, los linfocitos indiferenciados no muestran respuesta. De cualquier modo, las respuestas a otros antígenos no quedan afectadas.

Se ha hecho uso práctico de este fenómeno para evitar que las madres Rh^- efectúen una respuesta inmunitaria a un feto Rh^+, lo que puede originar enfermedad hemolítica del recién nacido (apéndice I, sección A-11). Si se administra un anticuerpo anti-Rh a la madre antes de que quede expuesta por vez primera a los eritrocitos Rh^+ de su hijo, su respuesta se inhibirá. Es probable que el mecanismo de esta supresión comprenda la eliminación y destrucción mediadas por anticuerpos de eritrocitos del feto que han entrado a la madre, lo que evita que las células B y las células T indiferenciadas monten una respuesta inmunitaria. Sin embargo, las respuestas de células B de memoria no se inhiben mediante anticuerpo, de manera que las madres Rh^- en riesgo se deben identificar y tratar antes de que haya ocurrido una respuesta primaria. Debido a su alta afinidad por un antígeno y alteraciones de sus requerimientos de emisión de señales de receptor de célula B, las células B de memoria son mucho más sensibles a pequeñas cantidades de antígeno que no se pueden eliminar con eficiencia por medio del anticuerpo anti-Rh pasivo. La capacidad de las células B de memoria para activarse y producir anticuerpos, incluso cuando quedan expuestas a anticuerpos preexistentes también permite que ocurran respuestas de anticuerpo secundarias en individuos que ya son inmunes.

La presencia de células T de memoria específicas para antígeno también evita la activación de células T indiferenciadas al mismo antígeno, como se muestra por la supresión de activación de células T indiferenciadas después de la transferencia adoptiva de células T inmunes a ratones singénicos indiferenciados. Este efecto se ha mostrado con mayor claridad para células T citotóxicas. Es posible que, una vez reactivadas, las células T CD8 de memoria recuperen actividad citotóxica con rapidez suficiente como para matar células presentadoras de antígeno profesionales, como células dendríticas, antes de que éstas puedan activar células T CD8 indiferenciadas.

Estos mecanismos supresores también podrían explicar el fenómeno conocido como **pecado antigénico original**. Este término se acuñó para describir la tendencia de las personas a producir anticuerpos sólo contra epítopos expresados en la primera variante del virus de la gripe a la cual quedaron expuestas, incluso en infecciones subsiguientes por variantes que portan epítopos adicionales, inmunogénicos (fig. 10-27). Los anticuerpos contra el virus original tenderán a suprimir respuestas de células B indiferenciadas específicas para los nuevos epítopos. Esto podría beneficiar al hospedador al usar sólo las células B que pueden mostrar respuesta con mayor rapidez y eficacia al virus. Este modelo sólo se altera si la persona queda expuesta a un virus de la gripe que carece de todos los epítopos observados en la infección original, porque ahora ningún anticuerpo preexistente se une al virus, y las células B indiferenciadas tienen la capacidad para responder.

Resumen

La inmunidad protectora contra reinfección es una de las consecuencias de mayor importancia de la inmunidad adaptativa. La inmunidad protectora no sólo depende de anticuerpos y células T efectoras preformadas, sino además lo que es más importante, del establecimiento de una población de linfocitos que media memoria inmunitaria duradera. La capacidad de estas células para mostrar respuesta con rapidez a la reestimulación por el mismo antígeno puede transferirse mediante células B y T preparadas a receptores no expuestos a ese antígeno. Los cambios precisos que distinguen entre linfocitos indiferenciados, efectores y de memoria ahora se están caracterizando, e incluyen la regulación de expresión de receptores para citocinas, como IL-7, que ayudan a mantener estas células, y la regulación de receptores de quimiocina, como CCR7, que distinguen entre subgrupos funcionales de células de memoria. El advenimiento de reactivos específicos para receptor (tetrámeros de MHC), ha permitido un análisis de las contribuciones relativas de la expansión y diferenciación clonales al fenotipo de memoria. Las células B de memoria pueden distinguirse por cambios de sus genes que codifican para inmunoglobulina debido a cambio de isotipo e hipermutación somática, y las respuestas inmunitarias secundaria y subsiguientes se caracterizan por anticuerpos con afinidad creciente por el antígeno. La compleja interrelación entre células T CD4 y CD8 en la regulación de la memoria se está revelando. Aunque las células T CD8 pueden generar respuestas primarias eficaces en ausencia de ayuda por células T CD4, está quedando claro que las células T CD4 tienen una

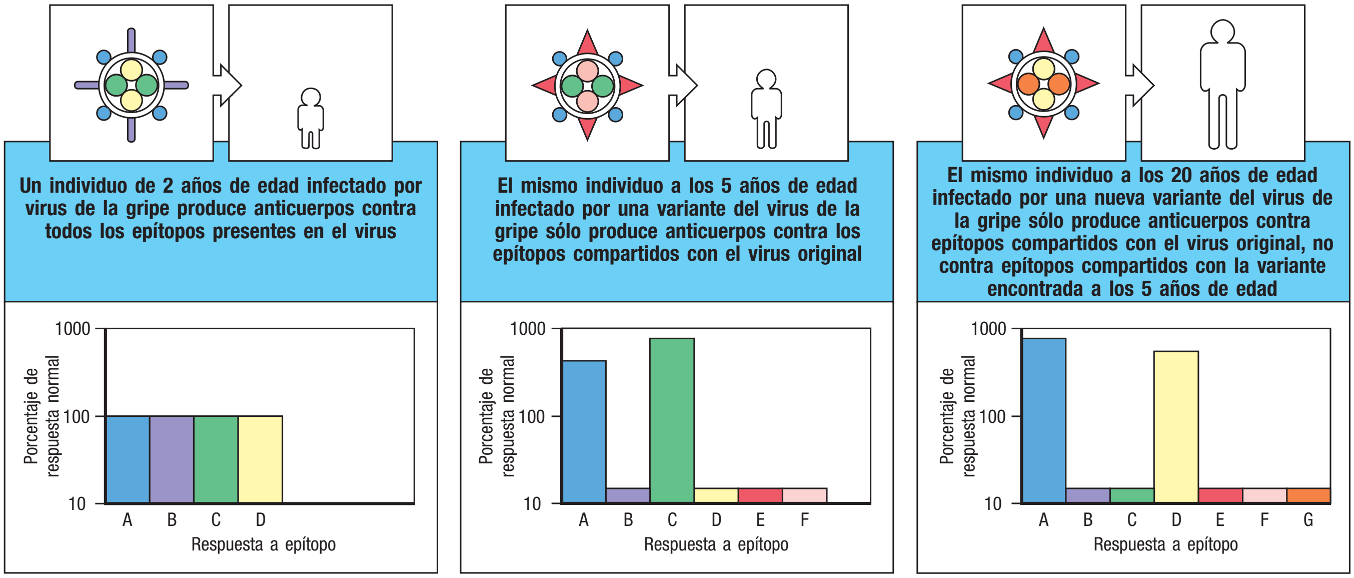


Fig. 10-27. Cuando los individuos que han quedado infectados por una variante del virus de la gripe son infectados por una segunda o tercera variante, sólo producen anticuerpos contra epítopos que estuvieron presentes en el virus inicial. Un niño infectado por vez primera por un virus de la gripe a los dos años de edad produce una respuesta a todos los epítopos (panel izquierdo). A los cinco años de edad, el mismo niño expuesto a un virus de la gripe diferente muestra respuesta de modo preferente a los epítopos compartidos con el virus original, y forma una respuesta menor que lo normal a nuevos epítopos sobre el virus (panel central). Incluso a los 20 años de edad, se retiene este compromiso para responder a epítopos compartidos con el virus original, y la respuesta subnormal a nuevos epítopos (panel derecho). Este fenómeno se denomina "pecado antigénico original".

participación integral en la regulación de la memoria de células T CD8. Estos temas serán cruciales en el entendimiento, por ejemplo, de cómo diseñar vacunas eficaces para enfermedades como infección por VIH/sida.

Resumen del capítulo 10

Los vertebrados resisten de diferentes maneras a una infección por microorganismos patogénicos. Las defensas innatas pueden actuar de inmediato, y rechazar con éxito la infección, pero de no ser así, van seguidas por una serie de respuestas tempranas inducidas que ayudan a contener la infección conforme se desarrolla la inmunidad adaptativa. Estas dos primeras fases de la respuesta inmunitaria se fundamentan en el reconocimiento de la presencia de infección al usar los receptores no clonotípicos del sistema inmunitario innato. Se resumen en la figura 10-28 y se cubren en detalle en el capítulo 2. Subgrupos especializados de células T y B, que pueden considerarse intermedios entre la inmunidad innata y adaptativa, comprenden células T NK, que pueden ayudar a desviar la respuesta de células T CD4 hacia un fenotipo T_H1 y T_H2, y células NK, que pueden ser reclutadas hacia ganglios linfáticos y secretar IFN-γ, así como promover una respuesta de T_H1. La tercera fase de una respuesta inmunitaria es la respuesta inmunitaria adaptativa (fig. 10-28), que se monta en el tejido linfoide periférico que drena el sitio de infección particular, y tarda varios días en aparecer, porque los linfocitos T y B deben encontrar su antígeno específico, proliferar y diferenciarse hacia células efectoras. Las respuestas de célula B dependientes de célula T no pueden iniciarse sino hasta que las células T específicas para antígeno han tenido una oportunidad de proliferar y diferenciarse. Una vez que ha ocurrido una respuesta inmunitaria adaptativa, los anticuerpos y las células T efectoras se dispersan por medio de la circulación y son reclutados hacia los tejidos infectados; la infección por lo general se controla y el agente patógeno se contiene o elimina. Los mecanismos efectores finales usados para eliminar una infección dependen del tipo de agente infeccioso, y casi siempre son los mismos que los empleados durante las fases tempranas de la defensa inmunitaria; solo el mecanismo de reconocimiento cambia y es más selectivo (fig. 10-28).

Fig. 10-28. Los componentes de las tres fases de la respuesta inmunitaria contra diferentes clases de microorganismos. Los mecanismos de la inmunidad innata que operan durante las primeras dos fases de la respuesta inmunitaria se describieron en el capítulo 2, y las respuestas de células B independientes del timo (T-independientes), en el capítulo 9. Las fases tempranas contribuyen al inicio de la inmunidad adaptativa, e influyen sobre las características funcionales de las células T efectoras específicas para antígeno, y sobre anticuerpos que aparecen en la escena durante la fase tardía de la respuesta. Hay notorias similitudes de los mecanismos efectores en cada fase de la respuesta; el principal cambio yace en el reconocimiento de las estructuras usadas.

	Fases de la respuesta inmunitaria		
	Inmediata (0 a 4 h)	**Temprana (4 a 96 h)**	**Tardía (96 a 100 h)**
	Inespecífica Innata Memoria nula Células T específicas nulas	Inespecífica + específica Inducible Memoria nula Células T específicas nulas	Específica Inducible Memoria Células T específicas
Funciones de barrera	Piel, epitelios	Inflamación local (C5a) TNF-α local	Anticuerpo IgA en espacios luminales Anticuerpo IgE sobre mastocitos Inflamación local
Respuesta a patógenos extracelulares	Fagocitos Vía del complemento alternativa y MBL	Lectina de unión a manano Proteína C reactiva Anticuerpo de célula B independiente de T Complemento	Anticuerpo IgG y células que portan receptor Fc Anticuerpo IgG, IgM + vía clásica del complemento
Respuesta a bacterias intracelulares	Macrófagos	Activación de macrófago dependiente de NK activada IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12	Activación de macrófagos por célula T por IFN-γ
Respuesta a células infectadas por virus	Células asesinas naturales (NK)	IFN-α e IFN-β Células NK activadas por IL-12	Células T citotóxicas IFN-γ

Una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz da pie a un estado de inmunidad protectora. Este estado consta de la presencia de células y moléculas efectoras producidas en la respuesta inicial, y de memoria inmunitaria. Esta última se manifiesta como incremento de la capacidad para mostrar respuesta a patógenos que se han encontrado con anterioridad y se han eliminado de manera exitosa. Los linfocitos T y B de memoria tienen la propiedad de ser capaces de transferir memoria inmunitaria a receptores que no han quedado expuestos al antígeno. El mecanismo preciso del mantenimiento de la memoria inmunitaria, que a lo mejor es la característica crucial de la inmunidad adaptativa, parece deberse a la presencia de ciertas citocinas y a interacciones homeostáticas con complejos de MHC propio:péptido propio. La inducción artificial de inmunidad protectora, que incluye memoria inmunitaria, mediante vacunación, es el logro más sobresaliente en inmunología en el campo de la medicina. El entendimiento de cómo se logra esto ahora está poniéndose al día con su éxito práctico. Sin embargo, muchos patógenos no inducen inmunidad protectora que elimine por completo al agente patógeno (cap. 12), de modo que será necesario aprender que se debe evitar esto antes de que sea posible preparar vacunas eficaces contra estos patógenos.

Preguntas

10-1 *La comunicación es crucial en cualquier empresa grande. a) ¿De qué manera se alerta al organismo de una invasión por microbios y b) cómo asegura que sus respuestas lleguen al sitio de la infección?*

10-2 *El sistema inmunitario muestra respuesta de diferentes modos a clases particulares de patógenos. ¿Qué propiedades de virus y bacterias se usan para activar respuestas de* T_H1 *a ellos, y qué células hospedadoras proporcionan la información acerca del tipo de agente patógeno presente?*

10-3 *Las células T diferenciadas requieren señales continuas para mantener su función. a) ¿Qué señales necesitan las células* T_H1*? b) ¿Qué ventajas podría tener el requerimiento de emisión de señales continua? ¿Qué desventajas?*

10-4 *Los diferentes subgrupos de células T efectoras regulan el desarrollo uno de otro. ¿Qué ventaja podría derivarse del hecho de que las citocinas producidas por células* T_H1 *o* T_H2 *inhiben la diferenciación de células* T_H17*?*

10-5 *Podría cuestionarse la necesidad de la memoria inmunitaria. Los invertebrados la pasan bastante bien sin ella. Después de todo, si se sobrevive a una infección una vez, debe tenerse la capacidad de sobrevivir a ella de nuevo. Si no se sobrevive a la primera infección, la memoria es superflua. a) ¿Cuáles son las ventajas de la memoria inmunitaria que contrarrestan este argumento? ¿Qué características de los patógenos podrían haber impulsado la evolución de la memoria inmunitaria? b) Las respuestas de memoria innatas no desencadenan memoria. ¿Qué propiedades de la respuesta inmunitaria adaptativa hacen que la memoria inmunitaria que desarrolla tenga mayor valor? ¿De qué manera podrían estas propiedades ser una desventaja?*

10-6 *Las respuestas de memoria difieren de las respuestas inmunitarias primarias en diversas propiedades importantes. Mencione tres modos en los cuales difieren, y describa el o los mecanismos subyacentes comprendidos en cada caso.*

10-7 *a) Comente las funciones relativas de las señales de citocina y de las señales recibidas por medio del receptor de célula T en la supervivencia y función de células T de memoria. b) Compare y analice sus requerimientos y las respuestas a esas señales con los de células T indiferenciadas.*

Referencias de sección

10-1 La evolución de una infección puede dividirse en varias fases

Mandell, G., Bennett, J., and Dolin, R. (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000.

10-2 Las respuestas inespecíficas de la inmunidad innata son necesarias para que se inicie una respuesta inmunitaria adaptativa

Fearon, D.T., and Carroll, M.C.: **Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:393–422.

Fearon, D.T., and Locksley, R.M.: **The instructive role of innate immunity in the acquired immune response.** *Science* 1996, **272**:50–53.

Janeway, C.A., Jr.: **The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self.** *Immunol. Today* 1992, **13**:11–16.

10-3 Las citocinas producidas durante la fase más temprana de una infección influyen sobre la diferenciación de células T CD4 hacia el subgrupo T_H17

Dillon, S., Agrawal, A., Van Dyke, T., Landreth, G., McCauley, L., Koh, A., Maliszewski, C., Akira, S., and Pulendran, B.: **A Toll-like receptor 2 ligand stimulates Th2 responses in vivo, via induction of extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and c-Fos in dendritic cells.** *J. Immunol.* 2004, **172**:4733–4743.

Fallon, P.G., Ballantyne, S.J., Mangan, N.E., Barlow, J.L., Dasvarma, A., Hewett, D.R., McIlgorm, A., Jolin, H.E., and McKenzie, A.N.J. : **Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:1105–1116.

Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., Flores-Romo, L., Ait-Yahia, S., Maat, C., Pin, J.J., Garrone, P., Garcia, E., Saeland, S., et al.: **T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:2593–2603.

Happel, K.I., Zheng, M., Young, E., Quinton, L.J., Lockhart, E., Ramsay, A.J., Shellito, J.E., Schurr, J.R., Bagby, G.J., Nelson, S., et al.: **Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection.** *J. Immunol.* 2003, **170**:4432–4436.

Tato, C.M., and O'Shea, J.J.: **What does it mean to be just 17?** *Nature* 2006, **441**:166–168.

Ye, P., Rodriguez, F.H., Kanaly, S., Stocking, K.L., Schurr, J., Schwarzenberger, P., Oliver, P., Huang, W., Zhang, P., Zhang, J., et al.: **Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:519–527.

10-4 Las citocinas producidas durante las etapas tardías de una infección influyen sobre la diferenciación de células T CD4 hacia células T_H1 o T_H2

Amsen, D., Blander, J.M., Lee, G.R., Tanigaki, K., Honjo, T., and Flavell, R.A.: **Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different Notch ligands on antigen-presenting cells.** *Cell* 2004, **117**:515–526.

Bendelac, A., Rivera, M.N., Park, S.H., and Roark, J.H.: **Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:535–562.

Finkelman, F.D., Shea-Donohue, T., Goldhill, J., Sullivan, C.A., Morris, S.C., Madden, K.B., Gauser, W.C., and Urban, J.F., Jr.: **Cytokine regulation of host defense against parasitic intestinal nematodes.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:505–533.

Hsieh, C.S., Macatonia, S.E., Tripp, C.S., Wolf, S.F., O'Garra, A., and Murphy, K. M.: **Development of T_H1 CD4$^+$ T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages.** *Science* 1993, **260**:547–549.

Jankovic, D., Sher, A., and Yap, G.: **Th1/Th2 effector choice in parasitic infection: decision making by committee.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:403–409.

Moser, M., and Murphy, K.M.: **Dendritic cell regulation of T_H1-T_H2 development.** *Nat. Immunol.* 2000, **1**:199–205.

Pulendran, B., and Ahmed, R.: **Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development.** *Cell* 2006, **124**:849–863.

10-5 Los distintos subgrupos de células T CD4 pueden regular la diferenciación uno del otro

Constant, S.L., and Bottomly, K.: **Induction of Th1 and Th2 CD4$^+$ T cell responses: the alternative approaches.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:297–322.

Croft, M., Carter, L., Swain, S.L., and Dutton, R.W.: **Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles.** *J. Exp. Med.* 1994, **180**:1715–1728.

Grakoui, A., Donermeyer, D.L., Kanagawa, O., Murphy, K.M., and Allen, P.M.: **TCR-independent pathways mediate the effects of antigen dose and altered peptide ligands on Th cell polarization.** *J. Immunol.* 1999, **162**:1923–1930.

Harrington, L.E., Hatton, R.D., Mangan, P.R., Turner, H., Murphy, T.L., Murphy, K.M., and Weaver, C.T.: **Interleukin 17-producing CD4$^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:1123–1132.

Julia, V., McSorley, S.S., Malherbe, L., Breittmayer, J.P., Girard-Pipau, F., Beck, A., and Glaichenhaus, N.: **Priming by microbial antigens from the intestinal flora determines the ability of CD4$^+$ T cells to rapidly secrete IL-4 in BALB/c mice infected with *Leishmania major*.** *J. Immunol.* 2000, **165**:5637–5645.

Martin-Fontecha, A., Thomsen, L.L., Brett, S., Gerard, C., Lipp, M., Lanzavecchia, A., and Sallusto, F.: **Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-γ for T_H1 priming.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:1260–1265.

Nakamura, T., Kamogawa, Y., Bottomly, K., and Flavell, R.A.: **Polarization of IL-4- and IFN-γ-producing CD4$^+$ T cells following activation of naive CD4+ T cells.** *J. Immunol.* 1997, **158**:1085–1094.

Seder, R.A., and Paul, W.E.: **Acquisition of lymphokine producing phenotype by CD4$^+$ T cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:635–673.

Wang, L.F., Lin, J.Y., Hsieh, K.H., and Lin, R.H.: **Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant T_H2-like response with high IgE production in mice.** *J. Immunol.* 1996, **156**:4079–4082.

10-6 Las células T efectoras son guiadas hacia sitios de infección por quimiocinas y moléculas de adhesión recién expresadas

MacKay, C.R., Marston, W., and Dudler, L.: **Altered patterns of T-cell migration through lymph nodes and skin following antigen challenge.** *Eur. J. Immunol.* 1992, **22**:2205–2210.

Romanic, A.M., Graesser, D., Baron, J.L., Visintin, I., Janeway, C.A., Jr., and Madri, J.A.: **T cell adhesion to endothelial cells and extracellular matrix is modulated upon transendothelial cell migration.** *Lab. Invest.* 1997, **76**:11–23.

Sallusto, F., Kremmer, E., Palermo, B., Hoy, A., Ponath, P., Qin, S., Forster, R., Lipp, M., and Lanzavecchia, A.: **Switch in chemokine receptor expression upon TCR stimulation reveals novel homing potential for recently activated T cells.** *Eur. J. Immunol.* 1999, **29**:2037–2045.

10-7 Las células T efectoras diferenciadas no son una población estática sino que siguen respondiendo a señales a medida que desempeñan sus funciones efectoras

Cua, D.J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C.A., Joyce, B., Seymour, B., Lucian, L., To, W., Kwan, S., Churakova, T., et al.: **Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain**. *Nature* 2003, **421**:744–748.

Ghilardi, N., Kljavin, N., Chen, Q., Lucas, S., Gurney, A.L., and De Sauvage, F.J.: **Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice**. *J. Immunol.* 2004, **172**:2827–2833.

Gran, B., Zhang, G.X., Yu, S., Li, J., Chen, X.H., Ventura, E.S., Kamoun, M., and Rostami, A.: **IL-12p35-deficient mice are susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for redundancy in the IL-12 system in the induction of central nervous system autoimmune demyelination.** *J. Immunol.* 2002, **169**:7104–7110.

Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J., Pflanz, S., Zhang, R., Singh, K.P., Vega, F., et al.: **A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rβ1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R.** *J. Immunol.* 2002, **168**:5699–5708.

Park, A.Y., Hondowics, B.D., and Scott, P.: **IL-12 is required to maintain a Th1 response during *Leishmania major* infection.** *J. Immunol.* 2000, **165**: 896–902.

Stobie, L., Gurunathan, S., Prussin, C., Sacks, D.L., Glaichenhaus, N., Wu, C.Y., and Seder, R.A.: **The role of antigen and IL-12 in sustaining Th1 memory cells in vivo: IL-12 is required to maintain memory/effector Th1 cells sufficient to mediate protection to an infectious parasite challenge.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:8427–8432.

Yap, G., Pesin, M., and Sher, A.: **Cutting edge: IL-12 is required for the maintenance of IFN-γ production in T cells mediating chronic resistance to the intracellular pathogen *Toxoplasma gondii*.** *J. Immunol.* 2000, **165**:628–631.

10-8 Las respuestas primarias de células T CD8 a patógenos pueden ocurrir en ausencia de auxilio de CD4

Lertmemongkolchai, G., Cai, G., Hunter, C.A., and Bancroft, G.J.: **Bystander activation of CD8 T cells contributes to the rapid production of IFN-γ in response to bacterial pathogens.** *J. Immunol.* 2001, **166**:1097–1105.

Rahemtulla, A., Fung-Leung, W.P., Schilham, M.W., Kundig, T.M., Sambhara, S.R., Narendran, A., Arabian, A., Wakeham, A., Paige, C.J., Zinkernagel, R.M., et al.: **Normal development and function of CD8$^+$ cells but markedly decreased helper cell activity in mice lacking CD4**. *Nature* 1991, **353**:180–184.

Schoenberger, S.P., Toes, R.E., van der Voort, E.I., Offringa, R., and Melief, C.J.: **T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40–CD40L interactions.** *Nature* 1998, **393**:480–483.

Sun, J.C., and Bevan, M.J.: **Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T-cell help.** *Science* 2003, **300**:339–349.

10-9 En tejidos linfoides aparecen respuestas de anticuerpo bajo la dirección de células T auxiliares CD4

Jacob, J., Kassir, R., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. I. The architecture and dynamics of responding cell populations.** *J. Exp. Med.* 1991, **173**:1165–1175.

Kelsoe, G., and Zheng, B.: **Sites of B-cell activation *in vivo*.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:418–422.

Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., and MacLennan, I.C.: **Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens.** *Eur. J. Immunol.* 1991, **21**:2951–2962.

MacLennan, I.C.M.: **Germinal centres.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:117–139.

10-10 Las respuestas de anticuerpo se sostienen en los cordones medulares y la médula ósea

Benner, R., Hijmans, W., and Haaijman, J.J.: **The bone marrow: the major source of serum immunoglobulins, but still a neglected site of antibody formation.** *Clin. Exp. Immunol.* 1981, **46**:1–8.

Manz, R.A., Thiel, A., and Radbruch, A.: **Lifetime of plasma cells in the bone marrow.** *Nature* 1997, **388**:133–134.

Slifka, M.K., Antia, R., Whitmire, J.K., and Ahmed, R.: **Humoral immunity due to long-lived plasma cells.** *Immunity* 1998, **8**:363–372.

Takahashi, Y., Dutta, P.R., Cerasoli, D.M., and Kelsoe, G.: **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. V. Affinity maturation develops in two stages of clonal selection.** *J. Exp. Med.* 1998, **187**:885–895.

10-11 Los mecanismos efectores usados para eliminar una infección dependen del agente infeccioso

Baize, S., Leroy, E.M., Georges-Courbot, M.C., Capron, M., Lansoud-Soukate, J., Debre, P., Fisher-Hoch, S.P., McCormick, J.B., and Georges, A.J.: **Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients.** *Nat. Med.* 1999, **5:**423–426.

Kaufmann, S.H.E., Sher, A., and Ahmed, R. (eds): *Immunology of Infectious Diseases.* Washington DC, ASM Press, 2002.

Mims, C.A.: *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. London, Academic Press, 2000.

10-12 La resolución de una infección se acompaña de la muerte de casi todas las células efectoras, y la generación de células de memoria

Murali-Krishna, K., Altman, J.D., Suresh, M., Sourdive, D.J., Zajac, A.J., Miller, J.D., Slansky, J., and Ahmed, R.: **Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection.** *Immunity* 1998, **8**:177–187.

Webb, S., Hutchinson, J., Hayden, K., and Sprent, J.: **Expansion/deletion of mature T cells exposed to endogenous superantigens *in vivo*.** *J. Immunol.* 1994, **152**:586–597.

10-13 La memoria inmunitaria es prolongada luego de una infección o vacunación

Black, F.L., and Rosen, L.: **Patterns of measles antibodies in residents of Tahiti and their stability in the absence of re-exposure.** *J. Immunol.* 1962, **88**:725–731.

Hammarlund, E., Lewis, M.W., Hansen, S.G., Strelow, L.I., Nelson, J.A., Sexton, G.J., Hanifin, J.M., and Slifka, M.K.: **Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination.** *Nat. Med.* 2003, **9**:1131–1137.

Kassiotis, G., Garcia, S., Simpson, E., and Stockinger, B.: **Impairment of immunological memory in the absence of MHC despite survival of memory T cells.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:244–250.

Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., and Marrack, P.: **Control of homeostasis of CD8$^+$ memory T cells by opposing cytokines.** *Science* 2000, **288**:675–678.

Murali-Krishna, K., Lau, L.L., Sambhara, S., Lemonnier, F., Altman, J., and Ahmed, R.: **Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice.** *Science* 1999, **286**:1377–1381.

Seddon, B., Tomlinson, P., and Zamoyska, R.: **Interleukin 7 and T cell receptor signals regulate homeostasis of CD4 memory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:680–686.

10-14 Las respuestas de célula B de memoria difieren en muchos aspectos de las de células B indiferenciadas

Berek, C., and Milstein, C.: **Mutation drift and repertoire shift in the maturation of the immune response.** *Immunol. Rev.* 1987, **96**:23–41.

Cumano, A., and Rajewsky, K.: **Clonal recruitment and somatic mutation in the generation of immunological memory to the hapten NP.** *EMBO J.* 1986, **5**:2459–2468.

Klein, U., Tu, Y., Stolovitzky, G.A., Keller, J.L., Haddad, J., Jr., Miljkovic, V., Cattoretti, G., Califano, A., and Dalla-Favera, R.: **Transcriptional analysis of the B cell germinal center reaction.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:2639–2644.

Tarlinton, D.: **Germinal centers: form and function.** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:245–251.

10-15 La inmunización repetida permite incrementar la afinidad del anticuerpo por la hipermutación somática y la selección por el antígeno en centros germinales

Berek, C., Jarvis, J.M., and Milstein, C.: **Activation of memory and virgin B cell clones in hyperimmune animals.** *Eur. J. Immunol.* 1987, **17:**1121–1129.

Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., and MacLennan, I.C.: **Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens.** *Eur. J. Immunol.* 1991, **21**:2951–2962.

Siskind, G.W., Dunn, P., and Walker, J.G.: **Studies on the control of antibody synthesis: II. Effect of antigen dose and of suppression by passive antibody on the affinity of antibody synthesized.** *J. Exp. Med.* 1968, **127**:55–66.

10-16 Las células T de memoria están aumentadas de frecuencia en comparación con las células T indiferenciadas específicas para el mismo antígeno, y tienen necesidades de activación y proteínas de superficie celular distintas que las distinguen de las células T efectoras

Bradley, L.M., Atkins, G.G., and Swain, S.L.: **Long-term CD4$^+$ memory T cells from the spleen lack MEL-14, the lymph node homing receptor.** *J. Immunol.* 1992, **148**:324–331.

Hataye, J., Moon, J.J., Khoruts, A., Reilly, C., and Jenkins, M.K.: **Naive and memory CD4$^+$ T cell survival controlled by clonal abundance.** *Science* 2006, **312**:114–116.

Kaech, S.M., Hemby, S., Kersh, E., and Ahmed, R.: **Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation.** *Cell* 2002, **111**:837–851.

Kaech, S.M., Tan, J.T., Wherry, E.J., Konieczny, B.T., Surh, C.D., and Ahmed, R.: **Selective expression of the interleukin 7 receptor identifies effector CD8 T cells that give rise to long-lived memory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:1191–1198.

Rogers, P.R., Dubey, C., and Swain, S.L.: **Qualitative changes accompany memory T cell generation: faster, more effective responses at lower doses of antigen.** *J. Immunol.* 2000, **164**:2338–2346.

Wherry, E.J., Teichgraber, V., Becker, T.C., Masopust, D., Kaech, S.M., Antia, R., von Andrian, U.H., and Ahmed, R.: **Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:225–234.

10-17 Las células T de memoria son heterogéneas e incluyen subgrupos de memoria central y efector

Lanzavecchia, A., and Sallusto, F.: **Understanding the generation and function of memory T cell subsets.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:326–332.

Sallusto, F., Geginat, J., and Lanzavecchia, A.: **Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, **22**:745–763.

Sallusto, F., Lenig, D., Forster, R., Lipp, M., and Lanzavecchia, A.: **Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions.** *Nature* 1999, **401**:708–712.

10-18 El auxilio de células T CD4 se requiere para la memoria de las células T CD8, y comprende emisión de señales de CD40 e IL-2

Bourgeois, C., and Tanchot, C.: **CD4 T cells are required for CD8 T cell memory generation.** *Eur. J. Immunol.* 2003, **33**:3225–3231.

Bourgeois, C., Rocha, B., and Tanchot, C.: **A role for CD40 expression on CD8 T cells in the generation of CD8 T cell memory.** *Science* 2002, **297**:2060–2063.

Janssen, E.M., Lemmens, E.E., Wolfe, T., Christen, U., von Herrath, M.G., and Schoenberger, S.P.: **CD4 T cells are required for secondary expansion and memory in CD8 T lymphocytes.** *Nature* 2003, **421**:852–856.

Shedlock, D.J., and Shen, H.: **Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory.** *Science* 2003, **300**:337–339.

Tanchot, C., and Rocha, B.: **CD8 and B cell memory: same strategy, same signals.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:431–432.

Sun, J.C., Williams, M.A., and Bevan, M.J.: **CD4 T cells are required for the maintenance, not programming, of memory CD8 T cells after acute infection.** *Nat. Immunol.* 2004, **9**:927–933.

Williams, M.A., Tyznik, A.J., and Bevan, M.J.: **Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8 memory T cells.** *Nature* 2006, **441**:890–893.

10-19 En individuos inmunes, las respuestas secundaria y subsiguientes son atribuibles sobre todo a linfocitos de memoria

Fazekas de St Groth, B., and Webster, R.G.: **Disquisitions on original antigenic sin. I. Evidence in man.** *J. Exp. Med.* 1966, **140**:2893–2898.

Fridman, W.H.: **Regulation of B cell activation and antigen presentation by Fc receptors.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:355–360.

Pollack, W., Gorman, J.G., Freda, V.J., Ascari, W.Q., Allen, A.E., and Baker, W.J.: **Results of clinical trials of RhoGAm in women.** *Transfusion* 1968, **8**:151–153.

Sistema inmunitario de las mucosas

11

Dentro del sistema inmunitario es posible distinguir una serie de compartimientos distintos desde el punto de vista anatómico, cada uno de los cuales está adaptado en especial para generar una respuesta a antígenos encontrados en un grupo particular de tejidos. En los capítulos previos se comentaron principalmente las respuestas inmunitarias adaptativas que se inician en los ganglios linfáticos periféricos y en el bazo, los compartimientos que muestran respuesta a antígenos que penetraron a los tejidos o se diseminaron hacia la sangre. Estas son las respuestas inmunitarias más estudiadas por los inmunólogos, puesto que son las que se desencadenan cuando se administran antígenos por medio de inyección. Sin embargo, hay otro compartimiento del sistema inmunitario, de tamaño aún mayor, localizado cerca de las superficies donde casi todos los agentes patógenos en realidad invaden. Éste es el **sistema inmunitario de las mucosas**, que es el tema de este capítulo.

Organización del sistema inmunitario de las mucosas

Las superficies epiteliales del cuerpo están expuestas a grandes cantidades de antígenos de los cuales están separadas por sólo una delgada capa de células, el epitelio. Estos tejidos son esenciales para la vida y, de este modo, requieren protección continua y eficaz contra invasión. Esto se mantiene en parte mediante el epitelio en sí, que actúa como una barrera física; empero, éste puede violarse con relativa facilidad, lo que significa que los mecanismos más complejos de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo también tienen participaciones cruciales. Estas son las funciones del sistema inmunitario de las mucosas. Las defensas innatas de los tejidos de las mucosas se describen en el capítulo 2; el presente capítulo se enfoca en el sistema inmunitario adaptativo de las mucosas.

11-1 El sistema inmunitario de las mucosas protege las superficies internas del cuerpo

Este sistema inmunitario comprende el tubo digestivo, las vías respiratorias altas y bajas, y el aparato genitourinario. También incluye las glándulas exocrinas relacionadas con estos órganos, como el páncreas, conjuntivas y glándulas lagrimales, glándulas salivales y la mama que está produciendo leche (fig. 11-1). Las superficies mucosas representan una enorme área que debe protegerse. Por ejemplo, el intestino delgado del ser humano tiene un área de casi 400 m^2, que es 200 veces la de la piel. Debido a su función fisiológica en el intercambio de gases (los pulmones), la absorción de alimentos (el intestino), las actividades sensitivas (ojos, nariz, boca y garganta) y la reproducción (útero y vagina), las superficies mucosas son barreras delgadas y permeables al interior del cuerpo. La importancia de estos tejidos para la vida significa que es trascendental tener mecanismos de defensa eficaces para protegerlos contra invasión. Asimismo, su fragilidad y permeabilidad crean vulnerabilidad obvia a la infección, y no sorprende que casi todos los agentes infecciosos invadan el cuerpo de los seres humanos por estas vías (fig. 11-2). Las enfermedades diarreicas, las infecciones respiratorias agudas,

Tejidos de mucosas del cuerpo humano

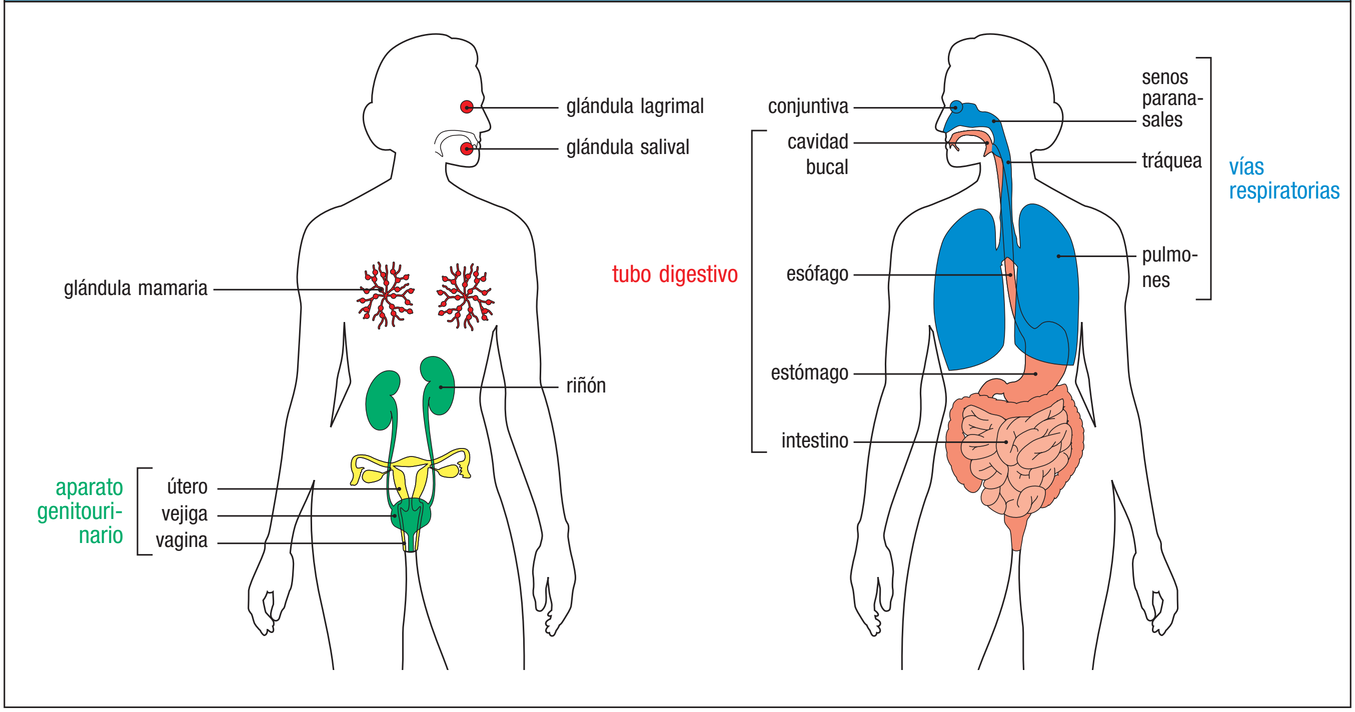


Fig. 11-1. Sistema inmunitario de las mucosas. Los tejidos de este sistema son los órganos linfoides relacionados con el intestino, las vías respiratorias y el aparato genitourinario, así como la cavidad bucal y la faringe, y las glándulas relacionadas con estos tejidos, como las glándulas salivales y lagrimales. La mama que está produciendo leche también forma parte del sistema.

tuberculosis pulmonar, sarampión, tos ferina e infestaciones por gusanos aún son las principales causas de destrucción en todo el mundo, en especial en lactantes en países en desarrollo. A esto debe añadirse el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un agente patógeno cuya ruta de entrada natural a través de una superficie mucosa a menudo se pasa por alto.

Un segundo punto que es importante recordar cuando se consideran los aspectos inmunobiológicos de superficies mucosas es que también son el sitio de entrada para una vasta gama de antígenos extraños no patógenos. Esto se considera mejor en el intestino, que está expuesto a enormes cantidades de proteínas alimentarias, un estimado de 10 a 15 kg por año por persona. Al mismo tiempo, el colon sano está colonizado por al menos 1 000 especies de microorganismos que viven en simbiosis con su hospedador y se reconocen como microorganismos **comensales**. Éstos son en su mayor parte bacterias, y están presentes a cifras de por lo menos 10^{12} microorganismos por mililitro en el contenido del colon, lo que hace de ellos las células más numerosas del cuerpo. En circunstancias normales no causan daño y son beneficiosos para su hospedador en muchos aspectos.

Dado que las proteínas alimentarias y las bacterias comensales contienen muchos antígenos extraños, son por completo capaces de ser reconocidas por el sistema inmunitario adaptativo. Con todo, generar respuestas inmunitarias protectoras contra estos agentes inocuos sería inapropiado y un desperdicio de recursos. De hecho, ahora se cree que las respuestas inmunitarias aberrantes de esta clase son la causa de algunas enfermedades que se observan con relativa frecuencia, entre ellas enfermedad celiaca (causada por una respuesta al gluten, la proteína del trigo), y enfermedades inflamatorias intestinales, como la enfermedad de Crohn (una respuesta a bacterias comensales). Como se observa, el sistema inmunitario de la mucosa intestinal ha adquirido por evolución los medios para distinguir entre agentes patógenos perjudiciales y antígenos en los alimentos y en la flora intestinal natural. Problemas similares se encaran en otras mucosas como las de las vías respiratorias: la inmunidad protectora contra agentes patógenos es esencial, pero al igual que en el intestino, muchos de los antígenos que entran a las vías respiratorias se derivan de microorganismos comensales, polen y otro material ambiental inocuo.

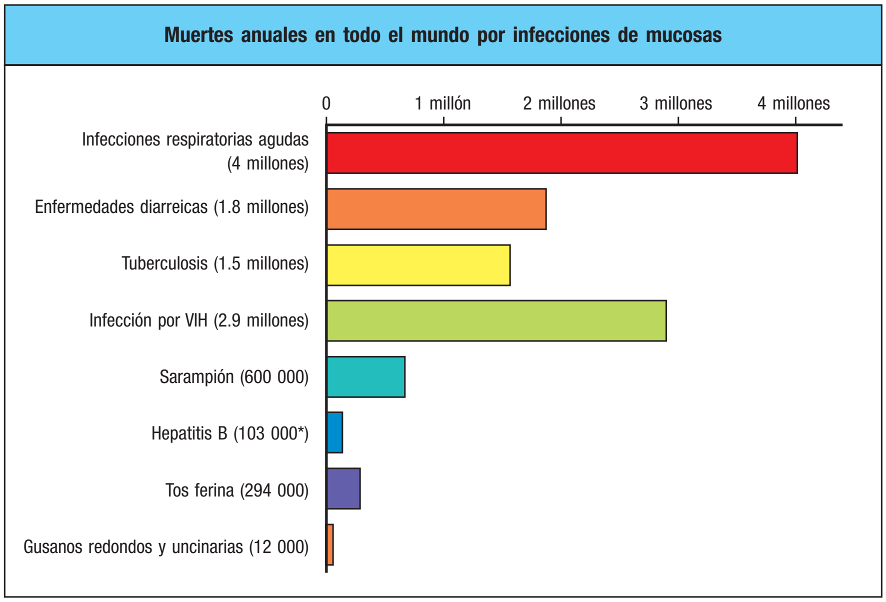


Fig. 11-2. Las infecciones de mucosas son uno de los más grandes problemas de salud mundiales. Casi todos los patógenos que causan la muerte de un gran número de personas son los de superficies mucosas o que entran al cuerpo mediante estas vías. Las infecciones respiratorias se producen por muchas bacterias (como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, que causa neumonía, y *Bordetella pertussis,* de la tos ferina) y virus (de la influenza y sincitial respiratorio). Las enfermedades diarreicas se producen por bacterias (como la del cólera, *Vibrio cholerae*) y virus (como rotavirus). *Mycobacterium tuberculosis,* que causa la tuberculosis, también entra por las vías respiratorias. El sarampión se manifiesta como una enfermedad sistémica, pero originalmente entra por la vía oral/respiratoria. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que causa sida entra a través de la mucosa del aparato genitourinario o se secreta hacia la leche materna, y se transmite de la madre al niño de este modo. El virus de la hepatitis B también es de transmisión sexual. Por último, gusanos parasitarios que habitan el intestino causan enfermedad debilitante crónica y muerte prematura. Casi todas estas muertes, en especial las que ocurren por enfermedades respiratorias y diarreicas agudas, afectan a menores de cinco años en países en desarrollo, y aún no hay vacunas eficaces contra muchos de estos patógenos. *No incluye muertes por cáncer o cirrosis hepática originada por infección crónica. Datos de mortalidad estimados (para 2002) tomados del *World Health Report 2004* (Organización Mundial de la Salud).

11-2 El sistema inmunitario de las mucosas quizá sea el sistema inmunitario original de vertebrados

Desde el punto de vista de la inmunología tradicional, el sistema inmunitario de las mucosas se ha considerado un subcompartimiento poco común y relativamente menor del sistema inmunitario. En cuanto a tamaño y función, ésta es una descripción inexacta. Como resultado de su función crucial desde el punto de vista fisiológico, y la magnitud de la exposición a antígenos, el sistema inmunitario de las mucosas forma la parte de mayor tamaño de los tejidos inmunitarios del organismo; contiene casi tres cuartas partes de los linfocitos, y produce casi toda la inmunoglobulina en individuos sanos. En comparación con los ganglios linfáticos y el bazo (que en este capítulo se llaman el **sistema inmunitario sistémico**), el sistema inmunitario de mucosas tiene muchas características singulares y extraordinarias. Las principales se listan en la figura 11-3.

El sistema inmunitario de las mucosas pudo haber sido la primera parte del sistema inmunitario adaptativo de vertebrados en evolucionar. El intestino fue el primer órgano diferenciado en animales que necesitó defensa contra invasión, y

Características distintivas del sistema inmunitario de las mucosas	
Características anatómicas	Interacciones íntimas entre epitelios de mucosas y tejidos linfoides
	Compartimientos separados de tejido linfoide difuso y estructuras más organizadas, como placas de Peyer, folículos linfoides aislados y amígdalas
	Mecanismos especializados para la captación de antígenos, p. ej., células M en placas de Peyer, adenoides y amígdalas
Mecanismos efectores	Las células T activadas/de memoria predominan incluso en ausencia de infección
	Células T efectoras/reguladoras “naturales” activadas de manera inespecífica, presentes
Ambiente inmunorregulador	Predomina la regulación descendente activa de respuestas inmunitarias (p. ej., a alimentos y otros antígenos inocuos)
	Macrófagos inhibidores y células dendríticas inductoras de tolerancia

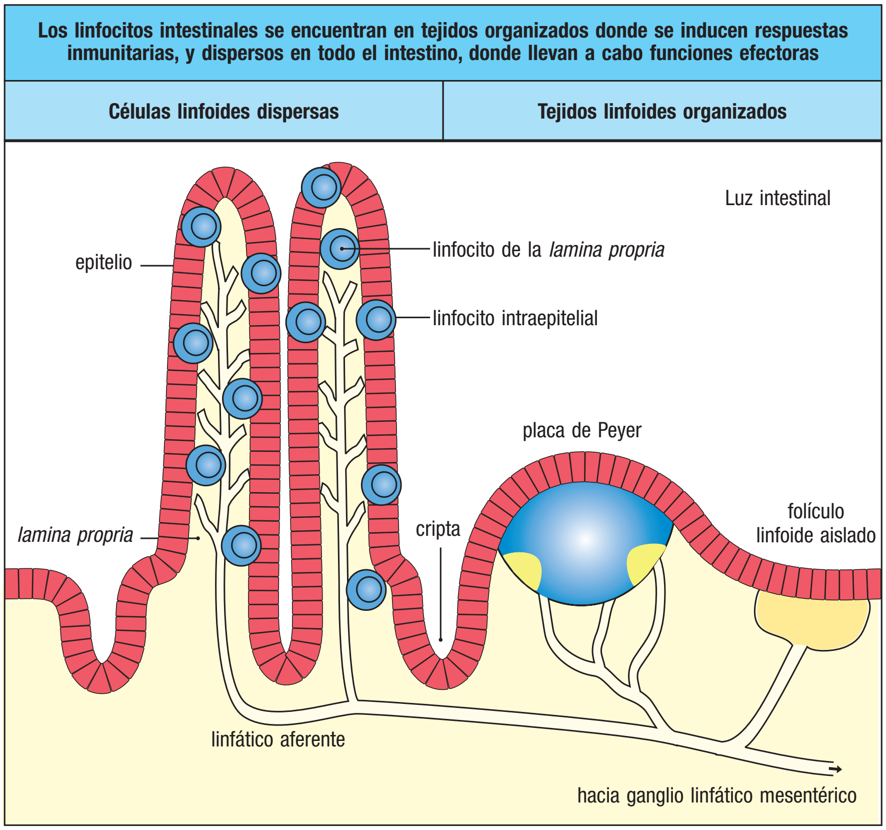
Fig. 11-3. Características distintivas del sistema inmunitario de las mucosas. El sistema inmunitario de las mucosas es de mayor tamaño, encuentra una gama más amplia de antígenos, y los encuentra con mucha mayor frecuencia que el resto del sistema inmunitario, que en este capítulo se denomina el sistema inmunitario sistémico. Esto se refleja en datos anatómicos distintivos, y mecanismos especializados para captación de antígeno, y respuestas efectora y reguladora poco comunes, diseñadas para evitar respuestas inmunitarias no deseadas a alimentos u otros antígenos inocuos.

los tejidos linfoides organizados se encuentran por vez primera en el intestino de peces cartilaginosos primitivos. Dos importantes órganos linfoides centrales, el timo y la bolsa de Fabricio aviar, se derivan del intestino embrionario. Por todas estas razones, se ha propuesto que el sistema inmunitario de las mucosas representa el sistema inmunitario de vertebrados original, y que el bazo y los ganglios linfáticos son especializaciones más tardías.

11-3 El tejido linfoide relacionado con la mucosa se localiza en compartimientos definidos en el intestino

Muchos de los principios anatómicos e inmunitarios que subyacen al sistema inmunitario de las mucosas se aplican a todos los tejidos que lo constituyen; en este capítulo se usa el intestino como ejemplo. Los linfocitos y otras células del sistema inmunitario, como los macrófagos y las células dendríticas, se encuentran en todo el tubo digestivo, tanto en tejidos organizados como dispersos en todo el epitelio de superficie de la mucosa y una capa subyacente de tejido conjuntivo llamada la ***lamina propria***. Los tejidos linfoides organizados en el intestino se conocen como los **tejidos linfoides relacionados con el intestino** (**GALT**) (fig. 11-4). Tienen la estructura anatómica compartamentalizada típica de los órganos linfoides periféricos, y son los sitios donde se inician las respuestas inmunitarias. Las células dispersas en todo el epitelio y en la *lamina propria* comprenden las células efectoras de la respuesta inmunitaria local.

Los tejidos linfoides organizados del GALT comprenden las placas de Peyer y los folículos linfoides solitarios del intestino, apéndice, amígdalas y adenoides en la faringe, y los ganglios linfáticos mesentéricos. Las **amígdalas palatinas, adenoides** y **amígdalas linguales** constan de agregados grandes de tejido linfoide secundario cubierto por una capa de epitelio escamoso, y forman un anillo conocido como anillo de Waldeyer, en la parte posterior de la boca en la entrada al tubo digestivo y a las vías respiratorias (fig. 11-5). A menudo se agrandan en extremo durante la niñez por infecciones recurrentes, y en el pasado fueron víctimas


Los linfocitos intestinales se encuentran en tejidos organizados donde se inducen respuestas inmunitarias, y dispersos en todo el intestino, donde llevan a cabo funciones efectoras

Células linfoides dispersas
Tejidos linfoides organizados
Luz intestinal
epitelio
linfocito de la *lamina propria*
linfocito intraepitelial
placa de Peyer
folículo linfoide aislado
lamina propria
cripta
linfático aferente
hacia ganglio linfático mesentérico

Fig. 11-4. Tejidos linfoides relacionados con el intestino y poblaciones de linfocitos. La mucosa del intestino delgado consta de prolongaciones digitiformes (vellosidades) cubiertas por una delgada capa de células epiteliales (en color rojo) que se encargan de la digestión de alimentos y absorción de nutrientes. Estas células epiteliales son reemplazadas de manera continua por nuevas células que se derivan de células primoriales en las criptas. La capa de tejido que subyace al epitelio se llama *lamina propria*, y en todo este capítulo se representa en color pardo. Los linfocitos se encuentran en varios compartimientos separados en el intestino, con los tejidos linfoides organizados como las placas de Peyer y los folículos linfoides aislados que forman lo que se conoce como tejidos linfoides relacionados con el intestino (GALT). Estos tejidos yacen en la pared del intestino mismo, separados del contenido de la luz intestinal por la capa única de epitelio. Los ganglios linfáticos de drenaje para el intestino son los ganglios linfáticos mesentéricos (fig. 11-11), conectados a las placas de Peyer y la mucosa intestinal por vasos linfáticos aferentes, y son los ganglios linfáticos de mayor tamaño en el cuerpo. Juntos, estos tejidos organizados son los sitios de presentación de antígenos a las células T y B, y se encargan de la fase de inducción de respuestas inmunitarias. Las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos contienen áreas de células T separadas (en azul) y folículos de células B (en amarillo), mientras que los folículos aislados comprenden principalmente células B. Muchos linfocitos se encuentran dispersos en toda la mucosa fuera de los tejidos linfoides organizados, y éstas son células efectoras, células T efectoras y células plasmáticas secretoras de anticuerpo. Los linfocitos efectores se encuentran en el epitelio y en la *lamina propria*. Los linfáticos también drenan desde esta última hacia los ganglios linfáticos mesentéricos.

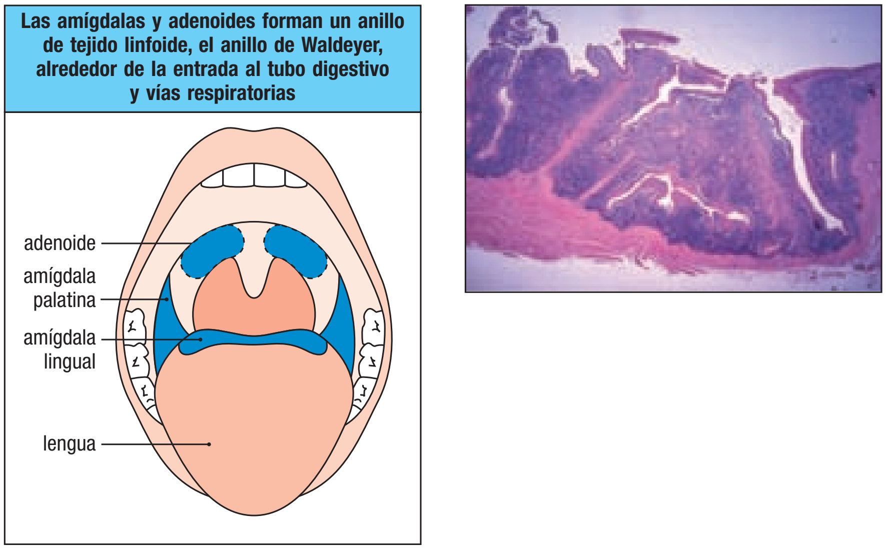
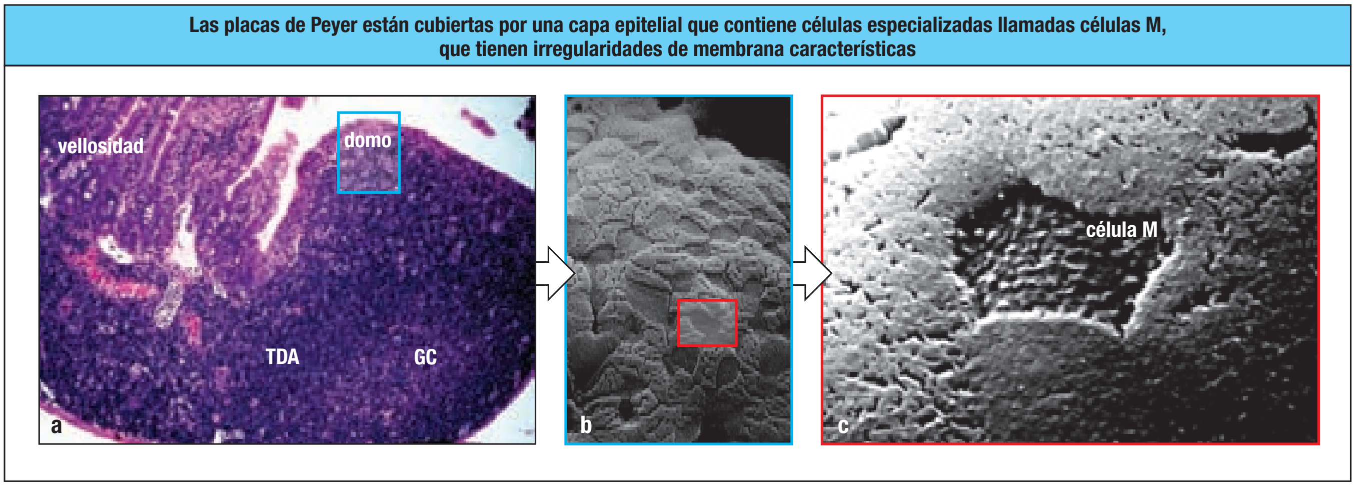

Las amígdalas y adenoides forman un anillo de tejido linfoide, el anillo de Waldeyer, alrededor de la entrada al tubo digestivo y vías respiratorias

Fig. 11-5. Un anillo de órganos linfoides llamado anillo de Waldeyer rodea la entrada del intestino y las vías respiratorias. Las adenoides yacen a ambos lados de la base de la nariz, mientras que las amígdalas palatinas se encuentran a ambos lados de la parte posterior de la cavidad bucal. Las amígdalas linguales son órganos linfoides separados sobre la base de la lengua. En la microfotografía se muestra un corte a través de una amígdala inflamada humana. En ausencia de inflamación, las amígdalas y las adenoides normalmente comprenden áreas de tejido organizado con áreas de células B y T, cubiertas por una capa de epitelio escamoso (en la parte superior de la fotografía). La superficie contiene hendiduras (criptas) profundas, que aumentan la superficie pero que pueden convertirse con facilidad en sitios de infección. Tinción con hematoxilina y eosina. Aumento ×100.

de una moda de extirpación quirúrgica. En individuos en quienes se han extirpado las amígdalas y las adenoides se ha observado respuesta de IgA reducida a vacunación contra la poliomielitis por vía oral.

Algunos órganos linfoides secundarios del GALT se encuentran dentro de la pared del intestino; estas son las **placas de Peyer** del intestino delgado, **apéndice** (otra causa frecuente de intervención quirúrgica), y los **folículos linfoides aislados** del colon. Las placas de Peyer son sitios en extremo importantes para el inicio de respuestas inmunitarias en el intestino, y tienen un aspecto característico; forman agregados de células linfoides parecidos a domo que se proyectan hacia la luz del intestino (fig. 11-6). Cada placa de Peyer consta de gran número de folículos de células B con centros germinales, junto con áreas de menor tamaño de células T

Fig. 11-6. Placa de Peyer y su epitelio de superficie especializado. Panel **a**: las placas de Peyer son tejidos linfoides organizados que yacen en la capa submucosa de la pared intestinal. Cada una comprende muchos folículos de células B muy activos con centros germinales (GC), así como áreas dependientes de células T (TDA) interpuestas, y una capa entre el epitelio de superficie y los folículos conocida como el domo subepitelial, que tiene muchas células dendríticas, T y B (en la fig. 1-20 se presenta un esquema de una placa de Peyer). El epitelio de superficie se conoce como el epitelio relacionado con folículo, y es una capa única de células epiteliales cilíndricas. Panel **b**: la microfotografía electrónica de barrido del epitelio relacionado con el folículo de la placa de Peyer de ratón mostrado en el recuadro en (**a**) revela células con micropliegues (M), que carecen de las microvellosidades y de la capa de moco que están presentes sobre células epiteliales normales. Cada célula M aparece como un área deprimida sobre la superficie epitelial. Panel **c**: una vista con aumento más alto del área encerrada en un cuadro en (**b**) muestra la superficie irregular característica de una célula M. Las células M son el sitio de entrada de muchos patógenos y otras partículas. **a**) Tinción con hematoxilina y eosina. Aumento ×100. **b**) × 5 000. **c**) ×23 000.


Las placas de Peyer están cubiertas por una capa epitelial que contiene células especializadas llamadas células M, que tienen irregularidades de membrana características

que se encuentran entre los folículos e inmediatamente por debajo de los mismos. El domo subepitelial contiene muchas células dendríticas, T y B. Sobre los tejidos linfoides, y separándolos de la luz del intestino, hay una capa de epitelio relacionado con folículos. Ésta contiene células epiteliales convencionales del intestino conocidas como enterocitos, y un número menor de células epiteliales especializadas llamadas **células con micropliegues** (**células M**), que tienen una superficie luminal plegada en lugar de las microvellosidades presentes en los enterocitos. A diferencia de estos últimos, las células M no secretan enzimas digestivas ni moco, y carecen de un glucocáliz de superficie grueso. Por ende, son fácilmente accesibles a microorganismos y partículas dentro de la luz del intestino, y son la vía por medio de la cual el antígeno entra a la placa de Peyer desde la luz. El epitelio relacionado con el folículo también contiene linfocitos y células dendríticas.

Además de las placas de Peyer, visibles a simple vista, muchos **folículos linfoides aislados** pueden identificarse en el estudio al microscopio en intestino delgado y colon. Al igual que las placas de Peyer, éstos se componen de un epitelio que contiene células M sobre tejido linfoide organizado, pero contienen principalmente células B y sólo se desarrollan después del nacimiento, mientras que las placas de Peyer están presentes en el intestino fetal. Se encuentran folículos aislados similares en la pared de la parte alta de las vías respiratorias, donde se conocen como los **tejidos linfoides relacionados con bronquios (BALT)**, y en el revestimiento de la nariz, donde se llaman **tejido linfoide relacionado con la mucosa nasal (NALT)**. El término **tejidos linfoides relacionados con mucosas (MALT)** a veces se usa para referirse en conjunto a estos tejidos similares que se encuentran en órganos que tienen mucosas. Las placas de Peyer y los folículos linfoides aislados están conectados por linfáticos a los **ganglios linfáticos mesentéricos**, localizados en el tejido conjuntivo que fija el intestino a la pared posterior del abdomen. Éstos son los ganglios linfáticos de mayor tamaño del cuerpo, y tienen una participación crucial en el inicio y la conformación de respuestas inmunitarias a antígenos intestinales.

Las respuestas inmunitarias que se generan cuando se reconocen antígenos en uno de los tejidos del GALT son bastante distintas de las estimuladas en ganglios linfáticos o el bazo cuando el antígeno se suministra en un tejido como piel, músculo o torrente sanguíneo. Esto se debe a que el microambiente del GALT tiene su propio contenido característico de células linfoides, hormonas y otros factores inmunomoduladores. Los ganglios linfáticos mesentéricos y las placas de Peyer se diferencian de manera independiente del sistema inmunitario sistémico durante el desarrollo fetal, con la participación de quimiocinas específicas y receptores de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) (fig. 11-7; sección 7-24). Así, las diferencias entre el GALT y los órganos linfoides sistémicos se establecen en etapas tempranas de la vida y son independientes de la exposición a antígenos.

11-4 El intestino tiene rutas y mecanismos distintivos de captación de antígenos

Los antígenos presentes en superficies mucosas deben transportarse a través de una barrera epitelial antes de que puedan estimular al sistema inmunitario de las mucosas. Las placas de Peyer están muy adaptadas para la captación de antígenos desde la luz intestinal. Las células M en el epitelio relacionado con folículo están captando de modo continuo moléculas y partículas a partir de la luz del intestino mediante endocitosis o fagocitosis (fig. 11-8). Este material se transporta a través del interior de la célula en vesículas unidas a membrana hacia la membrana celular basal, donde se libera hacia el espacio extracelular, un proceso conocido como **transcitosis**. Dado que las células M son mucho más accesibles que los enterocitos, varios agentes patógenos las establecen como objetivo para tener acceso al espacio subepitelial, aun cuando se encuentran a sí mismos en el corazón del sistema inmunitario adaptativo intestinal.

La membrana basal de una célula M está extensamente plegada; forma una bolsa que encierra linfocitos y células dendríticas. Estas últimas captan el material transportado liberado desde las células M y lo procesan para presentación a linfo-

Control del desarrollo del GALT en comparación con tejidos linfoides sistémicos

	Proteína requerida para el desarrollo de tejido									
Tejido	**TNFR1**	**LT-α**	**LT-β**	**LTβR**	**TRANCE**	**IL-7R**	**β7**	**L-sel**	**CXCR5**	**NKκB2**
Placa de Peyer	+	+	+	+	−	+	+/−	−	+/−	+
Ganglio linfático mesentérico	−	+	−	+	+	−	−	+/−	−	−
Ganglio linfático sistémico	+/−	+	+/−	+	+	−	−	+	−	+/−

Fig. 11-7. Un grupo específico de citocinas controla el desarrollo fetal del tejido linfoide intestinal. Experimentos en ratones con desactivación génica muestran que los ganglios linfáticos mesentéricos y las placas de Peyer difieren entre sí, y de los ganglios linfáticos en otras partes del cuerpo, en las señales que se necesitan para su desarrollo durante la vida fetal y neonatal temprana. El desarrollo de todos estos tejidos linfoides requiere un intercambio de señales entre células inductoras de tejido linfoide, y células del estroma locales. Las señales provenientes de las células del estroma inducen a las células inductoras de tejido linfoide para que expresen subunidades α y β de linfotoxina (LT). Éstas pueden formar homotrímeros (LT-α3) o heterotrímeros (LT-α_1:β_2); LT-α_1:β_2 actúa sobre las células del estroma locales vía el receptor LT-β, y este receptor se requiere para el desarrollo de todos los tejidos linfoides considerados aquí, al igual que la producción de la subunidad LT-α. La estimulación de células del estroma por medio del receptor LT-β lleva a la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 y la producción de quimiocinas como CCL19, CCL21, y CXCL13, todas las cuales reclutan linfocitos hacia el órgano en desarrollo, así como más células inductoras de tejido linfoide. Los ganglios linfáticos mesentéricos son los primeros tejidos linfoides que se desarrollan en el feto. Las células inductoras de tejido linfoide en estos sitios producen LT-α_1:β_2 en respuesta a la citocina de la familia del TNF, TRANCE, producida por las células del estroma, pero experimentos de ratones con genes desactivados muestran que la subunidad LT-β no es esencial para el desarrollo de ganglios linfáticos mesentéricos, y que puede reemplazarse por otra molécula de la familia del TNF, LIGHT, que también puede unirse al receptor LT-β. El desarrollo de placas de Peyer es absolutamente dependiente de la presencia de subunidades LT-α y LT-β, que son producidas por células inductoras de tejido linfoide en respuesta a IL-7 producida por células del estroma. Las células inductoras de tejido linfoide también se reclutan de modo singular hacia placas de Peyer mediante sus receptores CXCR5, y el receptor de TNF, TNFR-I, también participa en el desarrollo de las placas de Peyer, pero no de los otros tejidos mostrados aquí. En lo que se refiere a las señales de LT, las necesidades de los ganglios linfáticos periféricos son más similares a las del ganglio linfático mesentérico. Las diferencias de los requerimientos para subunidades LT y receptores probablemente reflejen disimilitudes sutiles de las vías de señalización usadas en los distintos sitios. Las moléculas de adhesión también participan en el desarrollo de tejido linfoide. Las placas de Peyer se desarrollan normalmente en ausencia de L-selectina, pero dependen en parte de la integrina α_4:β_7 y faltan por completo si se carece de estas dos proteínas. Los ganglios linfáticos mesentéricos también necesitan L-selectina o integrina α_4:β_7, pero se desarrollan normalmente en ausencia de una u otra. Los ganglios linfáticos sistémicos sólo requieren L-selectina para su desarrollo.

citos T. Tales células dendríticas se encuentran en una posición en particular favorable para adquirir antígenos intestinales, y son reclutadas hacia esta región en respuesta a quimiocinas que las células epiteliales liberan de manera constitutiva. Las quimiocinas comprenden CCL20 (MIP-3α) y CCL9 (MIP-1γ), que se unen a los receptores CCR6 y CCR1, respectivamente, sobre la célula dendrítica (véase en el Apéndice IV una lista de las quimiocinas y sus receptores). Las células dendríticas cargadas de antígenos luego migran desde la región de domo hacia las áreas de células T de la placa de Peyer, donde se reúnen con células T indiferenciadas específicas para antígeno; también pueden migrar por medio de linfáticos de drenaje hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, donde también encuentran células T indiferenciadas. Las células dendríticas en las placas de Peyer tienen una capacidad preferente para marcar a las células T que activan con propiedades de dirección hacia el intestino, un proceso que se comenta más adelante.

Las células dendríticas también abundan en la pared del intestino, principalmente en la *lamina propria* (fig. 11-9). Algunas de estas células pueden llegar al epitelio, o enviar prolongaciones a través de la capa epitelial sin alterar su integridad. La motilidad de células dendríticas aumenta en respuesta a infección bacteriana local, y puede observarse que estas células adquieren bacterias a partir de la luz antes de regresar con ellas a la *lamina propria*. Esta conducta permite a las células dendríticas de la mucosa adquirir antígenos a través de una barrera epitelial intacta sin la necesidad de células M. Después de captar antígenos de la luz intestinal, las células dendríticas de la *lamina propria* las transportan hacia las

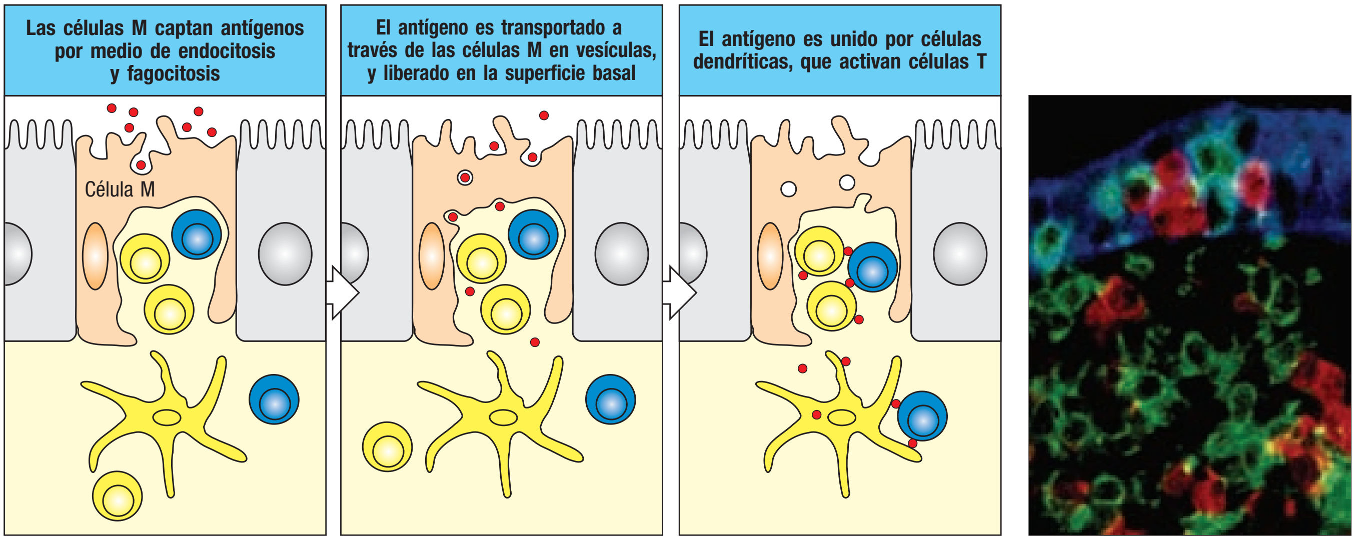

Las células M captan antígenos por medio de endocitosis y fagocitosis
El antígeno es transportado a través de las células M en vesículas, y liberado en la superficie basal
El antígeno es unido por células dendríticas, que activan células T
Célula M

Fig. 11-8. Captación y transporte de antígenos por células M. Las células M en el epitelio relacionado con folículo de las placas de Peyer tienen membranas basales contorneadas que forman "hendiduras" dentro de la capa epitelial, lo que permite contacto estrecho con linfocitos y otras células (primeros tres paneles). Esto favorece el transporte local de antígenos que han sido captados desde el intestino por las células M, y su suministro a células dendríticas para presentación de antígenos. La microfotografía de parte de una placa de Peyer a la derecha muestra células epiteliales (en azul oscuro), algunas de las cuales son células M que forman hendiduras donde se acumulan las células T (en rojo) y B (en verde). Las células se han coloreado con anticuerpos específicos para tipos de células individuales marcados con fluorescencia.

áreas de células T de ganglios linfáticos mesentéricos por medio de linfáticos aferentes que drenan la pared intestinal. Poblaciones similares de células dendríticas que captan antígenos locales y migran hacia los ganglios linfáticos de drenaje se encuentran en los pulmones y en otras superficies mucosas.

11-5 El sistema inmunitario de las mucosas contiene grandes cantidades de linfocitos efectores, incluso en ausencia de enfermedad

Además de los órganos linfoides organizados, una superficie mucosa contiene enormes cantidades de linfocitos y otros leucocitos dispersos en todo el tejido. Casi todos los linfocitos dispersos tienen el aspecto de células que han sido activadas por antígenos, y comprenden las células T efectoras y las células plasmáticas del sistema inmunitario de las mucosas. En el intestino, las células efectoras se encuentran en dos compartimientos principales: el epitelio y la *lamina propria* (fig. 11-10). Estos tejidos difieren bastante en términos inmunitarios, a pesar de estar separados sólo por una delgada capa de membrana basal. El epitelio contiene principalmente linfocitos, la mayor parte de los cuales son células T CD8. La *lamina propria* es mucho más heterogénea, con grandes números de células T CD4 y CD8, así como células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas, y eosi-

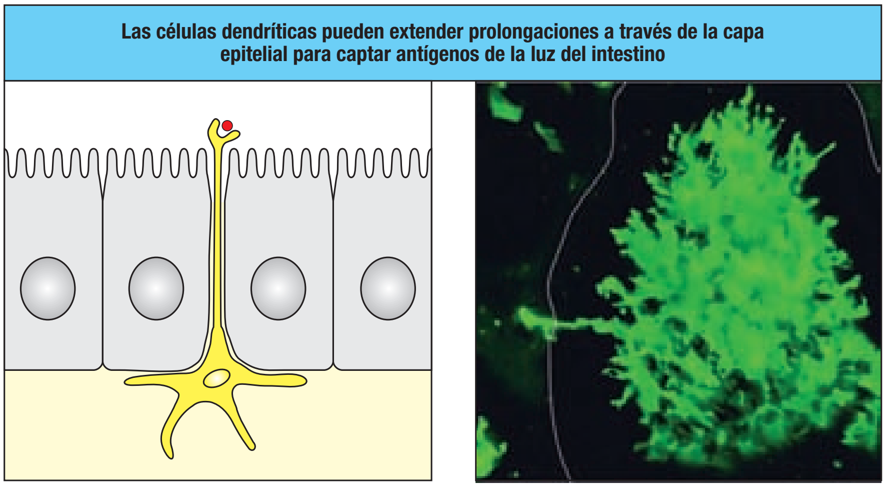
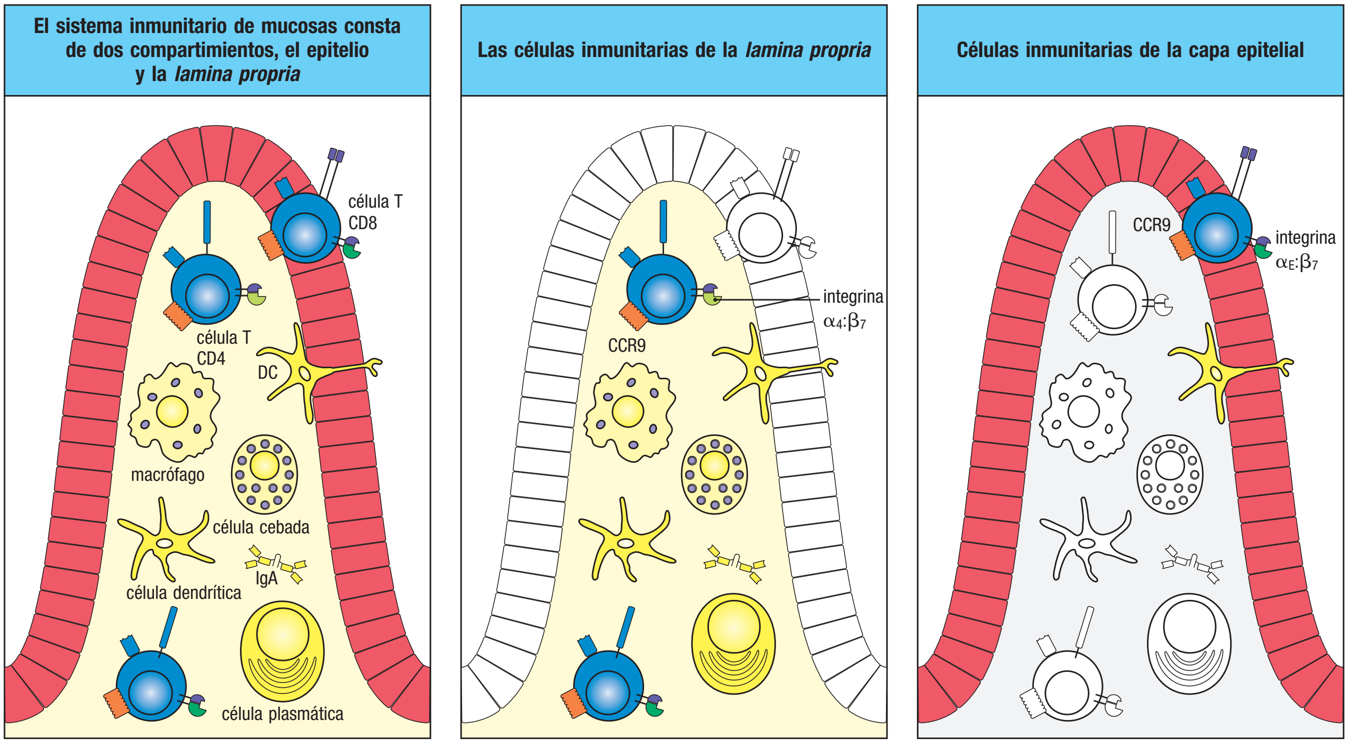

Las células dendríticas pueden extender prolongaciones a través de la capa epitelial para captar antígenos de la luz del intestino

Fig. 11-9. Captación de antígenos del intestino por células dendríticas en la *lamina propria*. Las células dendríticas pueden extender prolongaciones entre las células del epitelio sin alterar su integridad. Estas prolongaciones celulares pueden captar antígenos, como bacterias, desde la luz del intestino. En la microfotografía se muestran células dendríticas (coloreadas de verde con una marca fluorescente en la molécula CD11c) en la *lamina propria* de una vellosidad de intestino delgado de ratones. El epitelio no está coloreado y aparece de color negro, pero su superficie luminal (externa) se muestra por medio de la línea de color blanco. La prolongación desde la célula dendrítica ha pasado entre dos células epiteliales, y su punta está presente en la luz del intestino. Aumento ×200. Microfotografía de Niess, J.H., *et al.: Science*. 2005, **307:**254-258.



El sistema inmunitario de mucosas consta de dos compartimientos, el epitelio y la *lamina propria*

Las células inmunitarias de la *lamina propria*

Células inmunitarias de la capa epitelial

Fig. 11-10. La *lamina propria* y el epitelio de la mucosa intestinal son compartimientos linfoides separados. La *lamina propria* contiene una mezcla heterogénea de células plasmáticas productoras de IgA, linfocitos con un fenotipo de “memoria” (cap. 10), células T efectoras CD4 y CD8 convencionales, células dendríticas, macrófagos y células cebadas. Las células T en la *lamina propria* del intestino delgado expresan la integrina α_4:β_7, y el receptor de quimiocina CCR9, que las atrae hacia el tejido desde el torrente sanguíneo. Los linfocitos intraepiteliales expresan CCR9 y la integrina α_E:β_7, que se une a la E-cadherina sobre células epiteliales. Son en su mayor parte células T CD8, algunas de las cuales expresan la forma α:β convencional de CD8, y otras el homodímero CD8α:α. Las células T CD4 predominan en la *lamina propria*, mientras que las T CD8 lo hacen en el epitelio.

nófilos y células cebadas (mastocitos) ocasionales. Los neutrófilos son poco comunes en el intestino sano, aunque su número se incrementa con rapidez durante enfermedad inflamatoria o infección. El número total de linfocitos en el epitelio y la *lamina propria* probablemente excede el de casi todas las otras partes del cuerpo.

Por tanto, la mucosa intestinal sana muestra muchas características de una respuesta inflamatoria crónica, a saber, la presencia de muchos linfocitos efectores y otros leucocitos en los tejidos. Este es el resultado de las respuestas locales que se están haciendo de modo continuo a los muchísimos antígenos inocuos que están bombardeando las superficies mucosas. Aun así, la enfermedad manifiesta es rara, lo que indica que hay potentes mecanismos reguladores que evitan que estas respuestas locales se salgan de control.

11-6 La circulación de linfocitos dentro del sistema inmunitario de mucosas está controlada por moléculas de adhesión específicas para tejido y receptores de quimiocina

La llegada de linfocitos efectores a la capa de superficie de la mucosa es el resultado de una serie de eventos en los cuales las características de dirección de linfocitos cambian a medida que se activan. La historia de vida de linfocitos de la mucosa empieza con el surgimiento de células T y B indiferenciadas a partir del timo y la médula ósea, respectivamente. En este punto, los linfocitos indiferenciados que circulan en el torrente sanguíneo no están predeterminados en lo que se refiere al compartimiento del sistema inmunitario en el que terminarán. Los linfocitos indiferenciados que llegan a las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos entran a ellos a través del endotelio venular (fig. 11-11). Al igual que en los otros órganos linfoides periféricos, la entrada está controlada por las quimiocinas CCL21 y CCL19, que se liberan a partir de tejidos linfoides periféricos y se unen al receptor CCR7 sobre linfocitos indiferenciados. Si estos últimos no ven su antígeno, salen del órgano linfoide por los linfáticos eferentes, y regresan al torrente sanguíneo. Si encuentran antígeno en el GALT, los linfocitos quedan acti-

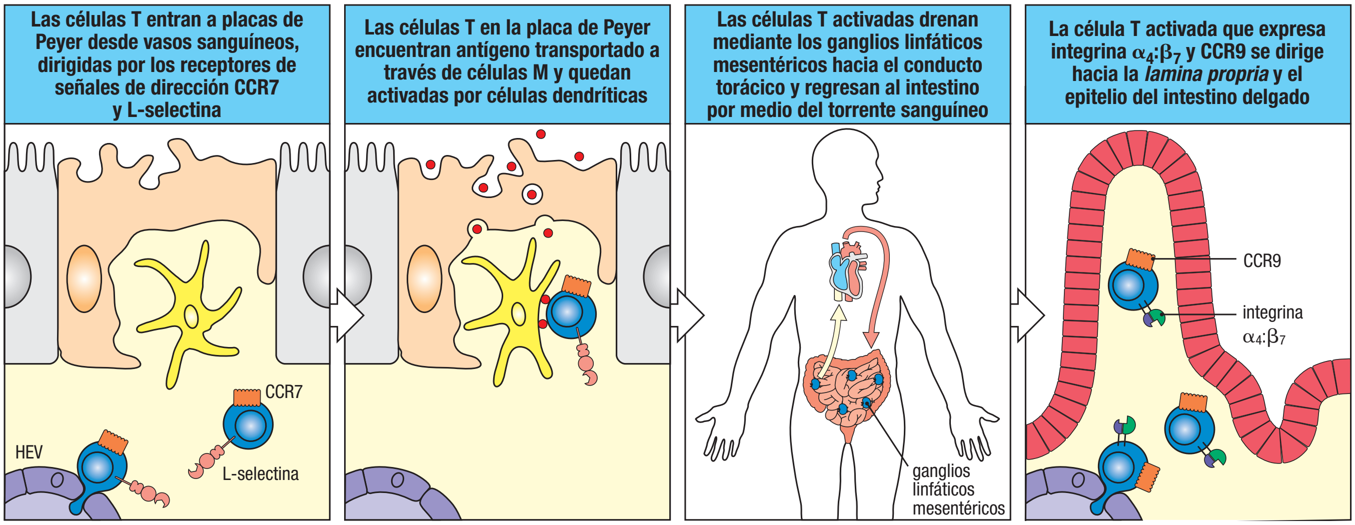

Las células T entran a placas de Peyer desde vasos sanguíneos, dirigidas por los receptores de señales de dirección CCR7 y L-selectina
CCR7
HEV
L-selectina
Las células T en la placa de Peyer encuentran antígeno transportado a través de células M y quedan activadas por células dendríticas
Las células T activadas drenan mediante los ganglios linfáticos mesentéricos hacia el conducto torácico y regresan al intestino por medio del torrente sanguíneo
ganglios linfáticos mesentéricos
La célula T activada que expresa integrina α_4:β_7 y CCR9 se dirige hacia la *lamina propria* y el epitelio del intestino delgado
CCR9
integrina α_4:β_7

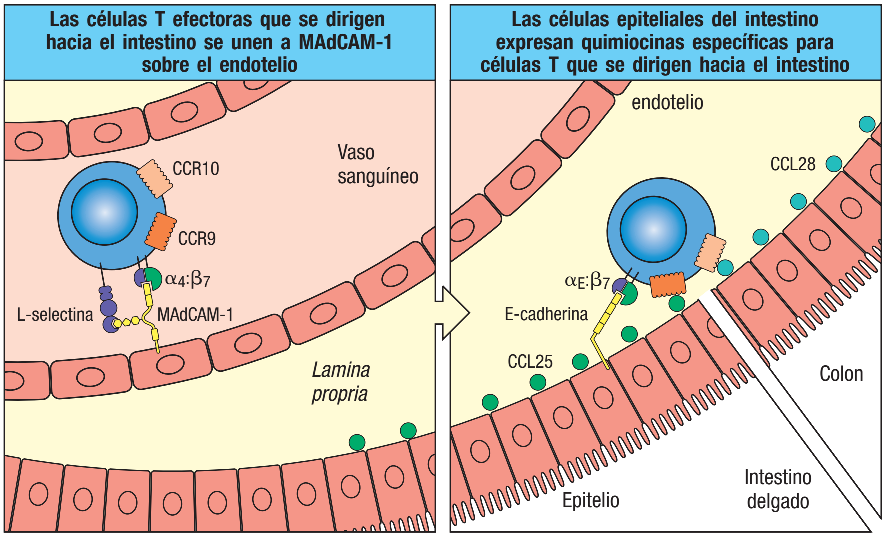
Fig. 11-11. Cebado de células T indiferenciadas y redistribución de células T efectoras en el sistema inmunitario intestinal. Las células T indiferenciadas portan el receptor de quimiocina CCR7 y L-selectina, que dirigen su entrada hacia placas de Peyer mediante el endotelio venular (HEV). En el área de células T encuentran antígenos que han sido transportados hacia el tejido linfoide por células M, y son presentados por células dendríticas locales. Durante la activación, y bajo el control selectivo de células dendríticas derivadas del intestino, las células T pierden L-selectina y adquieren el receptor de quimiocina CCR9 y la integrina α_4:β_7. Después de activación pero antes de diferenciación completa las células T cebadas salen de la placa de Peyer por medio de los linfáticos de drenaje, y pasan por el ganglio linfático mesentérico para entrar al conducto torácico. Este último se vacía hacia el torrente sanguíneo, y lleva las células T activadas de regreso a la pared del intestino. Aquí, células T que portan CCR9 y α_4:β_7 son atraídas de manera específica para abandonar el torrente sanguíneo y entran a la *lamina propria* de la vellosidad.

vados y pierden la expresión de CCR7 y L-selectina. Esto significa que pierden su preferencia de dirección para órganos linfoides periféricos, y una vez que han salido de ellos son incapaces de volver a entrar por medio del endotelio venular.

Los linfocitos de la mucosa efectores abandonan los órganos linfoides de mucosas en los cuales se activaron, y viajan de regreso a la mucosa. Los linfocitos activados en las placas de Peyer salen por los linfáticos, pasan por los ganglios linfáticos mesentéricos, y terminan en el conducto torácico. Desde ahí circulan en el torrente sanguíneo en todo el cuerpo (fig. 11-11) y vuelven a entrar de manera selectiva a los tejidos de mucosas mediante los vasos sanguíneos de pequeño calibre de la *lamina propria*. Las células B específicas para antígeno son preparadas como células productoras de IgM en la placa de Peyer, ahí pasan por cambio hacia producción de IgA, y entran a la *lamina propria* como células plasmáticas productoras de IgA.

Las señales de dirección específicas para el intestino están determinadas en parte por la expresión de integrina α_4:β_7 sobre los linfocitos. Ésta se une a la adresina vascular de mucosas **MAdCAM-1**, que se encuentra principalmente sobre las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos dentro de la pared del intestino (fig. 11-12). Los linfocitos originalmente cebados en el intestino también son atraídos de regreso como resultado de expresión de quimiocinas, específicas para tejido, por el epitelio del intestino. Este epitelio expresa CCL25 (TECK), y ésta es un ligando para el receptor de quimiocina CCR9 expresado sobre células T y B que se dirigen hacia el intestino. Incluso dentro de éste parece haber especialización regional de la expresión de quimiocinas. El colon y las glándulas salivales expresan CCL28 (MEC, quimiocina epitelial de mucosas), que es un ligando para el receptor CCR10 sobre linfocitos que se dirigen hacia el intestino, y atrae linfoblastos B productores de IgA.

Sólo los linfocitos que encuentran por vez primera antígenos en un órgano linfoide secundario relacionado con el intestino son inducidos para que expresen receptores de señal de dirección e integrinas específicas para el intestino. Esta inducción es una propiedad específica de células dendríticas del GALT, y está mediada en parte por ácido retinoico, que es un derivado de la vitamina A producido por la acción de la enzima retinal deshidrogenasa expresada en células dendríticas intestinales. Tales células dendríticas marcan de modo selectivo la expresión de integrina α_4:β_7 y CCR9 cuando presentan antígeno y activan células T indiferenciadas, mientras que las células dendríticas provenientes de tejidos linfoides no de mucosas inducen a las células T activadas para que expresen integrina α_4:β_1, antígeno de linfocito cutáneo (CLA) y el receptor de quimiocina CCR4, por ejemplo, que las dirige hacia tejidos como la piel (sección 10-6). Estas consecuencias específicas para tejido de la preparación de linfocito en el GALT explican por qué la vacunación contra infecciones intestinales requiere inmunización por


Las células T efectoras que se dirigen hacia el intestino se unen a MAdCAM-1 sobre el endotelio

Las células epiteliales del intestino expresan quimiocinas específicas para células T que se dirigen hacia el intestino

Fig. 11-12. Control molecular de la dirección de linfocitos específica para intestino. Panel izquierdo: los linfocitos T y B cebados por antígeno en los tejidos linfoides relacionados con el intestino llegan como linfocitos efectores en el torrente sanguíneo que riega la pared del intestino (fig. 11-11). Los linfocitos expresan la integrina $\alpha_4{:}\beta_7$, que se une de modo específico a MAdCAM-1 expresada de manera selectiva sobre el endotelio de vasos sanguíneos en tejidos mucosos. Esto proporciona la señal de adhesión necesaria para la migración de células hacia la *lamina propria*. Panel derecho: si se ceban en el intestino delgado, los linfocitos efectores también expresan el receptor de quimiocina CCR9, lo que les permite responder a CCL25 (círculos de color verde) producida por células epiteliales del intestino delgado; esto incrementa el reclutamiento selectivo. Los linfocitos efectores que se han cebado en el colon no expresan CCR9 pero expresan CCR10. Ésta puede mostrar respuesta a CCL28 (círculos de color azul) producida por células epiteliales del colon para desempeñar una función similar. Los linfocitos que entran en la capa epitelial dejan de expresar la integrina $\alpha_4{:}\beta_7$ y en su lugar expresan la integrina $\alpha_E{:}\beta_7$. El receptor para esto es E-cadherina sobre las células epiteliales. Tales interacciones pueden ayudar a mantener los linfocitos en el epitelio una vez que han entrado al mismo.

medio de una vía mucosa, porque otras vías, como la subcutánea o intramuscular no comprenden células dendríticas con las propiedades de marcado correctas.

11-7 La preparación de linfocitos en un tejido mucoso puede inducir inmunidad protectora en otras superficies mucosas

MAdCAM-1 no está restringida por completo a los vasos sanguíneos del intestino, sino que también se encuentra en la vasculatura en otras superficies mucosas. Como resultado, los linfocitos que han sido cebados en el GALT, por ejemplo, pueden recircular como células efectoras hacia las vías respiratorias, el aparato genitourinario y la mama que está produciendo leche. De esta manera, el sistema inmunitario de mucosas forma un compartimiento de recirculación unificada, denominado **sistema inmunitario común para las mucosas**, que difiere de otras partes del sistema inmunitario. Esto tiene varias inferencias importantes para la creación de vacunas, puesto que permite el uso de inmunización mediante una vía mucosa para proteger contra infección en otra superficie mucosa. Esto se ha ilustrado en muchos modelos experimentales; el más interesante es la capacidad de la inmunización nasal para preparar respuestas inmunitarias en el aparato genitourinario contra VIH. Además, la inducción de producción de anticuerpos IgA en la mama que está produciendo leche, por medio de infección natural o vacunación en superficies mucosas en otro sitio, como el intestino, es un medio importante de generar inmunidad protectora que se transmite hacia lactantes mediante la transferencia pasiva de anticuerpos en la leche.

11-8 La IgA secretoria es la clase de anticuerpo relacionada con el sistema inmunitario de las mucosas

La clase dominante de anticuerpo en el sistema inmunitario de mucosas es la IgA, que produce las células plasmáticas presentes en la pared mucosa, en forma local. Esta clase de anticuerpo se encuentra en seres humanos en dos formas isotípicas, IgA1 e IgA2. La naturaleza de la IgA difiere entre los dos compartimientos principales en los cuales se encuentra: la sangre y las secreciones mucosas. En la sangre, la IgA se encuentra principalmente como un monómero, y se produce en la médula ósea por células plasmáticas derivadas de células B que se han activado en ganglios linfáticos; la proporción entre IgA1 e IgA2 de la sangre es de casi 10:1. En los tejidos mucosos, IgA se produce de modo casi exclusivo como un dímero enlazado por una cadena J, y la proporción entre IgA1 e IgA2 en mucosa es de alrededor de 3:2.

Las células B indiferenciadas precursoras de las células plasmáticas secretoras de IgA se activan en placas de Peyer y en los ganglios linfáticos mesentéricos. El cambio de clase de linfocitos B indiferenciados hacia producción de IgA ocurre bajo el control de la citocina factor transformador del crecimiento-β (TGF-β) en los tejidos linfoides organizados del GALT usando los mismos mecanismos moleculares que en ganglios linfáticos y en el bazo (los mecanismos moleculares de cambio de clase se comentan en detalle en el capítulo 4, y las consecuencias generales del cambio de clase para las respuestas inmunitarias en el capítulo 9). Cada día se producen casi 5 g de IgA en los tejidos de mucosas de seres humanos, una cantidad que excede en forma considerable la producción de todas las otras clases de inmunoglobulina en el cuerpo. Varios agentes patógenos intestinales comunes poseen enzimas proteolíticas que pueden dividir IgA1, mientras que IgA2 es mucho más resistente a la división. En consecuencia, la proporción más alta de células plasmáticas que secretan IgA2 en la *lamina propria* del intestino puede ser la consecuencia de presión selectiva por agentes patógenos contra individuos con cifras bajas de IgA2 en el intestino.

Luego de activación y diferenciación de células B, los linfoblastos resultantes expresan la integrina de señal de dirección hacia mucosas α_4:β_7, así como los receptores de quimiocina CCR9 y CCR10. La localización de células plasmáticas secretoras de IgA a tejidos mucosos se logra por medio de los mecanismos que se consideraron en la sección 11-6. Una vez en la *lamina propria*, las células plasmáticas sintetizan y secretan dímeros de IgA enlazados a cadena J intactos hacia el espacio subepitelial (fig. 11-13). Para alcanzar sus antígenos blanco en la luz del intestino, la IgA después se tiene que transportar a través del epitelio. Esto es efectuado por células epiteliales inmaduras localizadas en la base de las criptas intestinales, que expresan el **receptor de inmunoglobulina polimérico (receptor poli-Ig)** sobre sus superficies basolaterales, el cual tiene una alta afinidad por inmunoglobulinas poliméricas enlazadas a cadena J, como IgA dimérica, y transporta el anticuerpo mediante transcitosis hacia la superficie luminal del epitelio, donde es liberado por división proteolítica del dominio extracelular del receptor poli-Ig. Parte del receptor dividido permanece asociado con la IgA, y se conoce como **componente secretorio** (que suele abreviarse SC). El anticuerpo resultante ahora se denomina **IgA secretoria**.

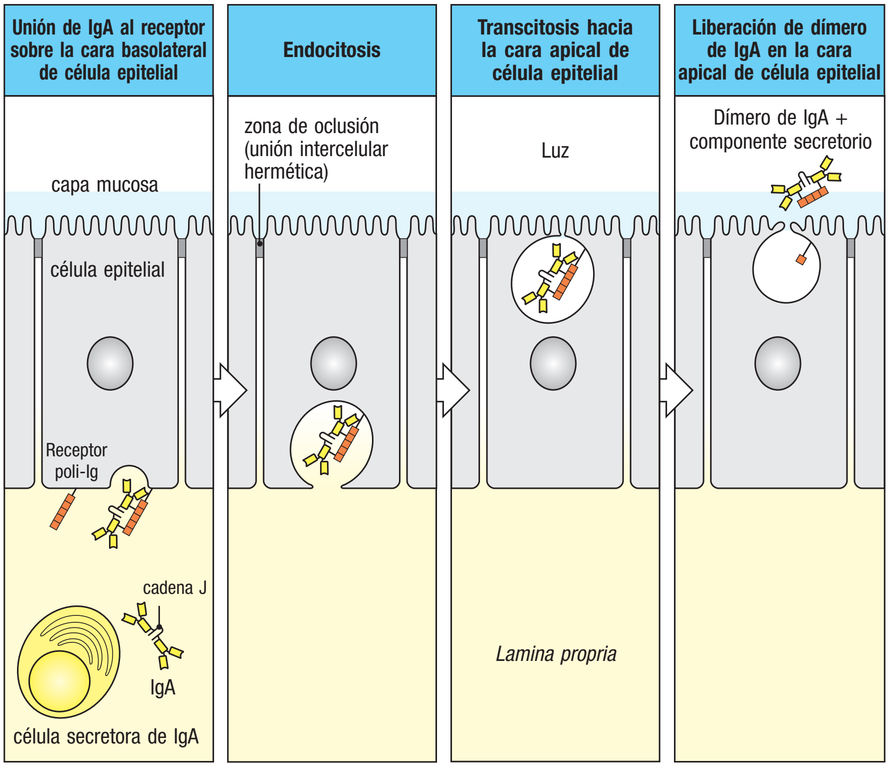

Unión de IgA al receptor sobre la cara basolateral de célula epitelial
Endocitosis
Transcitosis hacia la cara apical de célula epitelial
Liberación de dímero de IgA en la cara apical de célula epitelial
capa mucosa
célula epitelial
Receptor poli-Ig
cadena J
IgA
célula secretora de IgA
zona de oclusión (unión intercelular hermética)
Luz
Lamina propria
Dímero de IgA + componente secretorio

Fig. 11-13. La transcitosis de anticuerpos IgA a través de epitelios está mediada por el receptor poli-Ig, una proteína de transporte especializada. Casi todo el anticuerpo IgA se sintetiza en células plasmáticas que yacen justo por debajo de las membranas basales epiteliales del intestino, los epitelios respiratorios, las glándulas lagrimales y salivales, y la glándula mamaria que está produciendo leche. El dímero de IgA unido a una cadena J se difunde a través de la membrana basal y es unido por el receptor poli-Ig en la superficie basolateral de la célula epitelial. El complejo unido es transportado mediante transcitosis en una vesícula a través de la célula hacia la superficie apical, donde el receptor poli-Ig se divide para abandonar el componente de unión a la IgA extracelular unido a la molécula de IgA como el llamado componente secretorio. El carbohidrato en el componente secretorio se une a mucinas en el moco y mantiene la IgA en la superficie epitelial. El fragmento residual del receptor poli-Ig no es funcional y se degrada. IgA es transportada a través de epitelios de este modo hacia la luz de varios órganos que están en contacto con el ambiente externo.

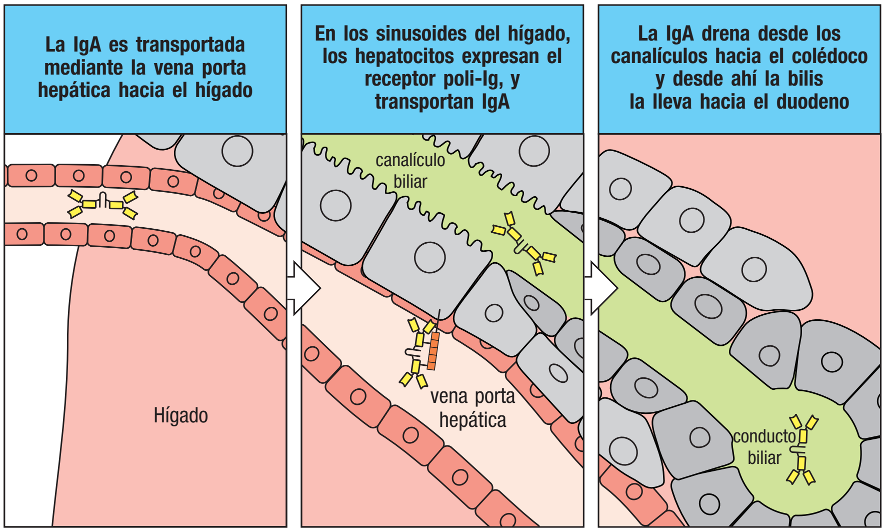

La IgA es transportada mediante la vena porta hepática hacia el hígado
Hígado
En los sinusoides del hígado, los hepatocitos expresan el receptor poli-Ig, y transportan IgA
canalículo biliar
vena porta hepática
La IgA drena desde los canalículos hacia el colédoco y desde ahí la bilis la lleva hacia el duodeno
conducto biliar

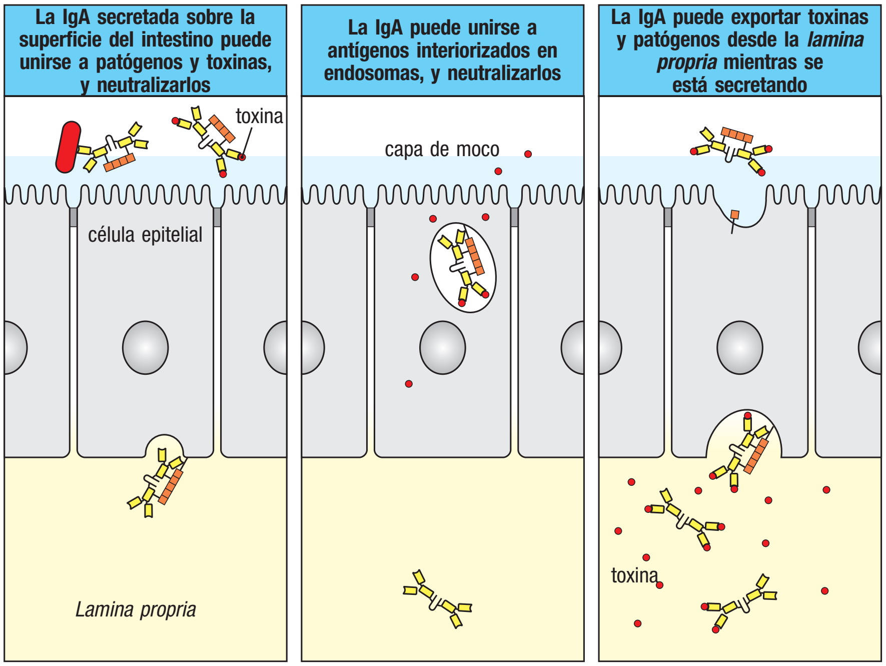
Fig. 11-14. Vía hepatobiliar de secreción de IgA. En algunas especies, el transporte directo de IgA dimérica a través del epitelio intestinal se complementa por secreción por el hígado. La IgA dimérica excesiva producida en la pared del intestino es captada hacia las venas porta, que drenan desde la *lamina propria* hacia el hígado, en el cual estos vasos sanguíneos (sinusoides) están revestidos por células que expresan el receptor poli-Ig, que transporta la IgA dimérica a través de las paredes de los vasos hacia vasos adyacentes que transportan bilis (canalículos). Estos canalículos drenan hacia el colédoco, que se vacía hacia la parte alta del intestino delgado, y entrega su carga de IgA secretoria.

En algunos animales hay una segunda ruta de secreción de IgA hacia el intestino, la **ruta hepatobiliar** (fig. 11-14). En este caso, anticuerpos IgA diméricos que no se unen al receptor poli-Ig sobre las células epiteliales son captados hacia las venas porta en la *lamina propria,* que drena sangre intestinal hacia el hígado. En el hígado estas venas de pequeño calibre (sinusoides) están revestidas por hepatocitos que expresan el receptor poli-Ig sobre su superficie basal, lo que permite la captación y transcitosis de IgA hacia los conductos biliares contiguos. De esta manera, anticuerpos IgA secretorios pueden llevarse de modo directo hacia la parte alta del intestino delgado por medio del colédoco. Además, los anticuerpos IgA que se han unido a antígenos en la luz puede ser regresados hacia la pared del intestino mediante células epiteliales, y eliminados del cuerpo por medio de la vía hepatobiliar. Aunque es muy eficiente en ratas, conejos y pollos, esta vía no parece tener gran importancia en seres humanos, en quienes los hepatocitos no expresan el receptor poli-Ig.

La IgA secretada hacia la luz del intestino se une a la capa de moco que cubre la superficie epitelial por medio de determinantes carbohidrato en el componente secretorio. Esta retención cerca de la superficie epitelial significa que puede evitar la adhesión de microorganismos, así como neutralizar sus toxinas o enzimas (fig. 11-15). Además de esta actividad en la luz del intestino, se ha encontrado que IgA dentro de células epiteliales neutraliza lipopolisacárido bacteriano que ha penetrado en las células epiteliales. La IgA secretoria tiene poca capacidad para activar la vía clásica del complemento o para actuar como una opsonina y, así, no puede inducir inflamación. Su principal función es limitar el acceso de agentes patógenos a las superficies mucosas, sin plantear riesgo de daño inflamatorio de estos frágiles tejidos. La IgA intestinal también tiene una función importante en la relación simbiótica entre un individuo y sus bacterias comensales del intestino, al ayudar a restringir a estos microorganismos a la luz del intestino. El repertorio de IgA en el intestino comprende anticuerpos específicos para antígenos expresados por bacterias comensales; estas especificidades de anticuerpo no se encuentran en el suero, salvo en circunstancias patológicas en las cuales bacterias comensales invaden el torrente sanguíneo.

En ratones, una proporción importante del anticuerpo IgA intestinal es producida por linfocitos del subgrupo B-1 (sección 7-28). Las células B-1 surgen a partir de células B precursoras en la cavidad peritoneal, despliegan un repertorio de inmunoglobulina restringido, y producen anticuerpos contra ciertos antígenos sin la ayuda de células T. Hasta ahora hay poca evidencia de esta fuente de IgA en seres humanos, en quienes todas las respuestas de IgA secretoria comprenden hipermutación somática y parecen ser dependientes de células T. De cualquier modo, este suceso en ratones tal vez deje entrever la evolución de respuestas de anticuerpo específicas.

Fig. 11-15. La IgA secretoria tiene varias funciones en superficies epiteliales. Primer panel: la IgA se adsorbe a la capa de moco que cubre el epitelio, donde puede neutralizar patógenos y sus toxinas, lo que evita su acceso hacia tejidos e inhibe sus funciones. Segundo panel: el antígeno interiorizado por la célula epitelial puede reunirse con IgA y ser neutralizado por la misma en endosomas. Tercer panel: toxinas o patógenos que han llegado a la *lamina propria* encuentran IgA dimérica específica para patógenos en la *lamina propria*, y los complejos resultantes se excretan hacia la luz a través de la célula epitelial conforme la IgA es secretada por medio del receptor poli-Ig.

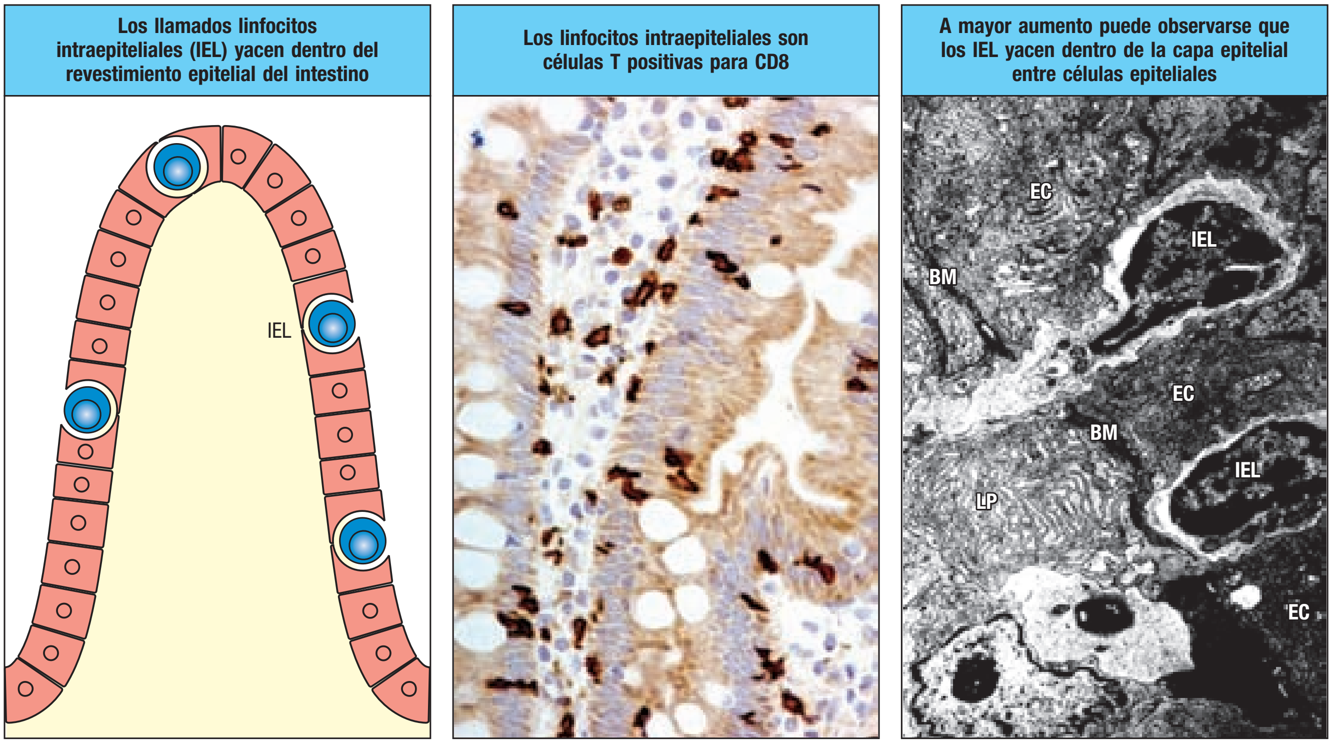

La IgA secretada sobre la superficie del intestino puede unirse a patógenos y toxinas, y neutralizarlos
toxina
célula epitelial
Lamina propria
La IgA puede unirse a antígenos interiorizados en endosomas, y neutralizarlos
capa de moco
La IgA puede exportar toxinas y patógenos desde la *lamina propria* mientras se está secretando
toxina

11-9 La deficiencia de IgA es frecuente en seres humanos, pero puede superarse por medio de IgM secretoria

La deficiencia selectiva de la producción de IgA es la deficiencia inmunitaria primaria más frecuente en seres humanos; ocurre en casi 1 de cada 500 a 700 individuos en poblaciones de origen caucásico, aunque es un poco más rara en otros grupos étnicos. En personas con deficiencia de IgA se ha informado una incidencia más alta de enfermedad atópica y autoinmunitaria, pero la mayoría es normal, y las infecciones de mucosas no son más prevalentes que lo habitual, a menos que también haya deficiencia de la producción de IgG2. Esto tal vez refleje la capacidad de la IgM para reemplazar a la IgA, como el anticuerpo predominante en las secreciones, y de hecho la mucosa intestinal de pacientes con deficiencia de IgA muestra números aumentados de células plasmáticas productoras de IgM. Dado que la IgM es un polímero enlazado con cadena J, el receptor poli-Ig se une a ella con eficiencia, y la transporta a través de células epiteliales hacia la luz como IgM secretoria. La importancia de este mecanismo de respaldo se muestra en ratones con deleción, en los cuales los animales que carecen de IgA sola tienen un fenotipo normal, pero los que carecen del receptor poli-Ig son susceptibles a infecciones de mucosas.

11-10 El sistema inmunitario de mucosas contiene linfocitos T poco comunes

Los linfocitos abundan en los tejidos de mucosas, no sólo en los tejidos organizados del MALT, sino también dispersos en toda la mucosa. En el intestino, se encuentran células T dispersas en dos ubicaciones: la *lamina propria* y el epitelio (fig. 11-4). La población de células T de la *lamina propria* tiene una proporción de células T CD4:CD8 de 3:1 o más, de manera similar a la que se observa en tejidos linfoides sistémicos. Casi todas estas células tienen marcadores relacionados con células T efectoras con experiencia con antígeno o células T de memoria, como CD45RO en seres humanos (sección 10-16). También expresan los marcadores de dirección hacia el intestino CCR9 e integrina $\alpha_4{:}\beta_7$, así como receptores para quimiocinas proinflamatorias como CCL5 (RANTES). Las células T de la *lamina propria* proliferan poco cuando son estimuladas por mitógenos o antígeno, pero


Los llamados linfocitos intraepiteliales (IEL) yacen dentro del revestimiento epitelial del intestino

Los linfocitos intraepiteliales son células T positivas para CD8

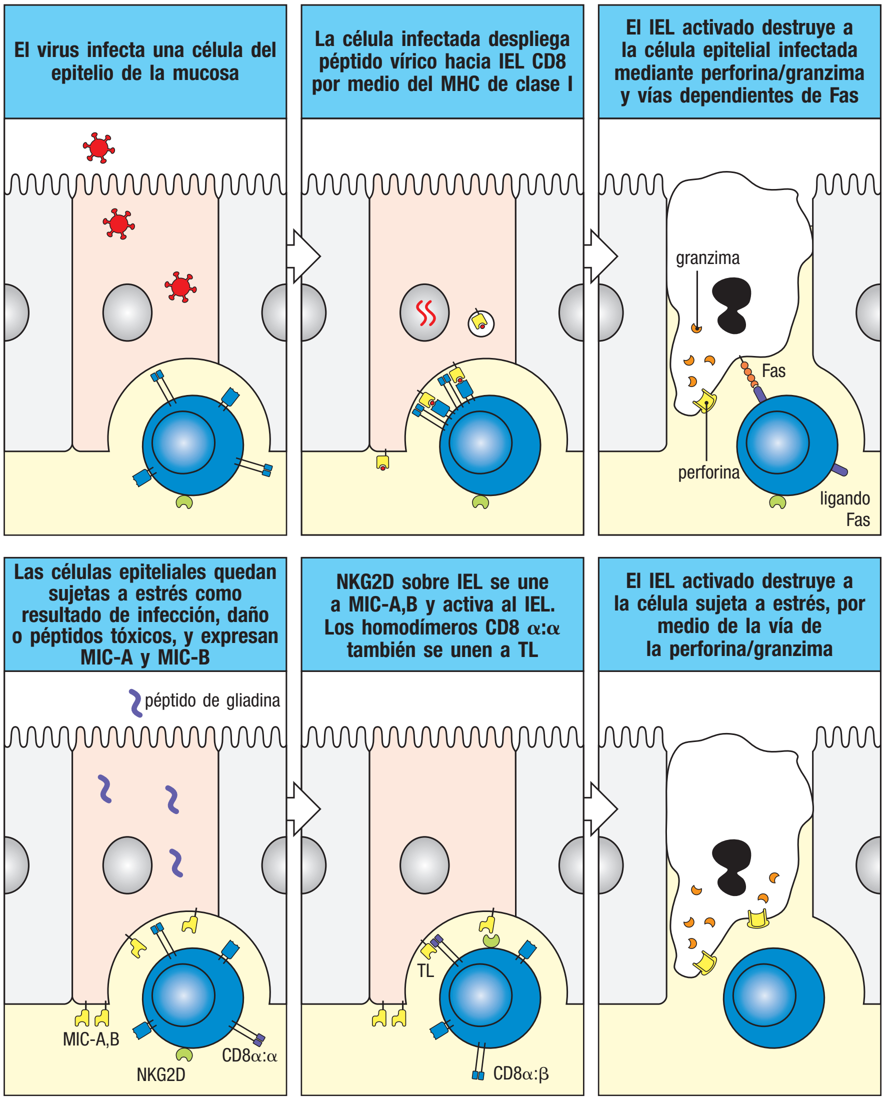
A mayor aumento puede observarse que los IEL yacen dentro de la capa epitelial entre células epiteliales

Fig. 11-16. Linfocitos intraepiteliales. El epitelio del intestino delgado contiene una población grande de linfocitos conocidos como linfocitos intraepiteliales (IEL) (panel izquierdo). La microfotografía en el centro es de un corte a través de intestino delgado del ser humano en el cual las células T CD8 se tiñeron de color pardo con un anticuerpo monoclonal marcado con peroxidasa. Casi todos los linfocitos en el epitelio son células T CD8. Aumento ×400. La microfotografía electrónica de la derecha muestra que los IEL yacen entre células epiteliales (EC) sobre la membrana basal (BM) que separa la *lamina propria* (LP) del epitelio. Puede observarse un IEL que cruzó la membrana basal hacia el epitelio, dejando una estela de citoplasma. Aumento ×8 000.

secretan grandes cantidades de citocina como interferón (IFN)-γ, interleucina (IL)-5, e IL-10, incluso en el intestino normal en ausencia de inflamación. En padecimientos como enfermedad celiaca y enfermedades inflamatorias intestinales, las células T CD4 de la *lamina propria* son claramente las células T efectoras principales de las cuales depende el daño de tejido local, pero su función en el intestino sano es incierta. Quizá ayuden a la producción de IgA por células plasmáticas locales, o pueden ser células T reguladoras que participan en la prevención de reacciones de hipersensibilidad a proteínas alimentarias y bacterias comensales (véase más adelante en este capítulo). Las células T CD8 activadas también están presentes en la *lamina propria* y tienen la capacidad de producir citocinas y de mostrar actividad citotóxica durante una respuesta inmunitaria protectora a agentes patógenos y en la inflamación.

Los linfocitos que se encuentran en el epitelio, los **linfocitos intraepiteliales (IEL)**, tienen características bastante distintas (fig. 11-16). En el intestino delgado normal hay 10 a 15 linfocitos por cada 100 células epiteliales, lo que significa que ésta es una de las poblaciones de mayor tamaño de linfocitos en el cuerpo. Más de 90% de los linfocitos intraepiteliales son células T, y casi 80% porta CD8, a diferencia de los linfocitos en la *lamina propria*. Como sea, al igual que en esta última, casi todos los linfocitos intraepiteliales tienen un aspecto activado; asimismo, muestran gránulos intracelulares que contienen perforina y granzimas, como se observa en las células T citotóxicas efectoras. Los receptores de célula T de la mayor parte de esta población de linfocitos muestran evidencia de uso restringido de segmentos de gen V(D)J, lo que indica que pueden expandirse localmente en respuesta a un número relativamente pequeño de antígenos. Los linfocitos intraepiteliales del intestino delgado expresan el receptor de quimiocina CCR9, pero tienen la integrina $\alpha_E{:}\beta_7$ sobre su superficie, en lugar de la integrina $\alpha_4{:}\beta_7$ que se encuentra en otras células T que se dirigen al intestino. El receptor para integrina $\alpha_E{:}\beta_7$ es una E-cadherina sobre la superficie de las células epiteliales, y esta interacción puede ayudar a tales linfocitos a permanecer en el epitelio (fig. 11-12).

Hay controversias respecto al origen y funciones de los linfocitos intraepiteliales. En animales jóvenes y en los adultos de algunas especies, hay cantidades muy grandes de células T γ:δ en el epitelio del intestino. No obstante, en ratones y seres



El virus infecta una célula del epitelio de la mucosa

La célula infectada despliega péptido vírico hacia IEL CD8 por medio del MHC de clase I

El IEL activado destruye a la célula epitelial infectada mediante perforina/granzima y vías dependientes de Fas

Las células epiteliales quedan sujetas a estrés como resultado de infección, daño o péptidos tóxicos, y expresan MIC-A y MIC-B

NKG2D sobre IEL se une a MIC-A,B y activa al IEL. Los homodímeros CD8 α:α también se unen a TL

El IEL activado destruye a la célula sujeta a estrés, por medio de la vía de la perforina/granzima

Fig. 11-17. Funciones de linfocitos intraepiteliales. Hay dos tipos principales de linfocitos intraepiteliales (IEL). Como se muestra en los paneles superiores, un tipo (IEL tipo a) son células T CD8 citotóxicas convencionales que reconocen péptidos derivados de virus y otros patógenos intracelulares unidos a moléculas del MHC clase I clásicas sobre células epiteliales infectadas. El IEL activado reconoce complejos de péptido:MHC específicos al utilizar su receptor de célula T α:β, con el heterodímero CD8α:β como correceptor. El IEL libera perforina y granzima, que destruyen a la célula infectada. La apoptosis de células epiteliales también puede inducirse mediante la unión del ligando Fas sobre la célula T a Fas sobre la célula epitelial. En los paneles inferiores, células epiteliales que han quedado sometidas a estrés por infección o crecimiento celular alterado, o por un péptido tóxico proveniente de la proteína α-gliadina (un componente del gluten), regulan en dirección ascendente la expresión de las moléculas del MHC de clase I no clásicas MIC-A y MIC-B, y producen IL-15. Los IEL vecinos son activados por IL-15 y reconocen MIC-A y MIC-B al usar receptor NKG2D (sección 2-32); éstos se llaman IEL tipo b. También destruyen células epiteliales al liberar perforina y granzima. Estos IEL portan el homodímero CD8α:α, y esta proteína también puede contribuir a su reconocimiento de células infectadas al unirse de manera directa a la molécula del MHC clase I no clásica TL, codificada en la región T del MHC, que está presente en células epiteliales.

humanos adultos normales, las células T γ:δ se encuentran en números similares en el epitelio y en el torrente sanguíneo. En ratones, casi 50% de los linfocitos intraepiteliales expresa la forma α:α homodimérica poco común de CD8, y se dividen en dos grupos con base en la forma de CD8 que se expresa. Un tipo, designado tipo a, consta de células T convencionales que portan receptores de célula T α:β y el heterodímero CD8α:β. Se derivan de células T CD8 indiferenciadas activadas en las placas de Peyer como se describió, y funcionan como células T citotóxicas restringidas por MHC, clase I que destruyen células infectadas por virus, por ejemplo (fig. 11-17, paneles superiores). También secretan citocinas efectoras como IFN-γ.

La segunda clase de linfocitos intraepiteliales, designados tipo b, comprende células T que expresan el homodímero CD8α (CD8 α:α). Éstos tienen un receptor de células T α:β o γ:δ. Sin embargo, los receptores de las células T α:β en este grupo no se unen a ligandos de polipéptido:MHC convencionales, sino a varios otros ligandos, incluso moléculas del MHC de clase Ib (secciones 5-17 y 5-18). A diferencia de las células T intraepiteliales tipo a, muchas de las células T tipo b no pasan por selección positiva y negativa convencional en el timo (cap. 7), y expresan receptores de células T al parecer autorreactivos. Sin embargo, la ausencia de la proteína CD8 α:β significa que estas células T tienen afinidad baja por complejos de péptido:MHC convencionales y, de este modo, no pueden actuar como células efectoras autorreactivas.

Hasta hace poco tiempo, se creía que los linfocitos intraepiteliales tipo b se derivaban de diferenciación de célula T extratímicas que ocurría por completo en el intestino, tal vez en los agregados linfoides conocidos como **criptoplacas** que se encuentran en la pared del intestino. Investigaciones subsiguientes sugieren que las criptoplacas quizá simplemente sean los sitios donde se acumulan las células inductoras de tejido linfoide (sección 7-24). En respuesta a la estimulación posnatal con antígeno, éstas dan lugar a los folículos linfoides aislados con alto contenido de células B pequeñas (sección 11-3). Ahora parece ser que todos los linfocitos intraepiteliales, incluso los de tipo B, necesitan del timo para diferenciación, aunque los que expresan el homodímero CD8α tal vez escapen a la selección negativa convencional por antígenos propios como resultado de su afinidad baja por las moléculas del MHC propias. En lugar de eso, la expresión del homodímero CD8α quizá permita que ocurra un proceso denominado **selección agonista**, en el cual células T doble negativo/doble positivo tempranas se seleccionan de manera positiva en el timo por ligandos de afinidad relativamente alta, de modo semejante al proceso que se cree que impulsa la selección de células CD4 CD25 T_{reg} y linfocitos citolíticos (cap. 7). Los precursores de linfocito intraepiteliales luego salen del timo antes de que se hayan diferenciado por completo y pasado por maduración adicional en el intestino, lo que puede comprender selección positiva adicional sobre moléculas del MHC no clásicas expresadas sobre el epitelio. En algunas cepas de ratón, una de las moléculas seleccionadoras en el intestino es el antígeno de leucemia del timo (TL), que es una molécula del MHC clase I no clásica que no presenta péptidos antigénicos. La TL se expresa por células epiteliales intestinales y se une al homodímero CD8α de manera directa y con afinidad alta.

Además de selección agonista, los linfocitos intraepiteliales tipo b comparten varias otras propiedades de células del sistema inmunitario innato, incluso la expresión constitutiva de actividad citotóxica y citocinas y quimiocinas proinflamatorias, así como de receptores para estas moléculas. Los linfocitos intraepiteliales expresan concentraciones altas de receptor de linfocito citolítico lectina tipo C activador NKG2D (secciones 2-31 y 2-32). Éste se une a dos moléculas parecidas a MHC (MIC-A y MIC-B) que se expresan sobre células epiteliales del intestino en respuesta a lesión y estrés celulares. Los linfocitos intraepiteliales después pueden reconocer las células lesionadas y destruirlas. Así, en términos evolutivos puede considerarse que estos linfocitos están en la interfaz entre la inmunidad innata y adaptativa. Su función en el intestino tal vez sea el reconocimiento y la eliminación rápidos de células epiteliales que expresan un fenotipo anormal como resultado de estrés o infección (fig. 11-17, paneles inferiores). También hay evidencia de que los linfocitos intraepiteliales son importantes para controlar la reparación subsiguiente de la mucosa, una función en particular relacionada con el subgrupo γ:δ de estas células T, que tienen una función similar en la reparación de la piel. Tales funciones de los linfocitos intraepiteliales también pueden quedar comprendidas en el origen de la enfermedad. Por ejemplo, la actividad citotóxica dependiente de MIC-A de estas células T se incrementa en la enfermedad celiaca, que se relaciona con daño epitelial y aumento del número de linfocitos intraepiteliales. Dicha activación está mediada por IL-15, que es liberada por células epiteliales en respuesta a ciertos componentes del gluten.

Resumen

Los tejidos de mucosas del cuerpo, como el intestino y las vías respiratorias quedan expuestos de modo continuo a enormes cantidades de diferentes antígenos, que pueden ser invasores patógenos o materiales inocuos, como alimentos y microorganismos comensales. Las respuestas inmunitarias potenciales a esta carga de antígeno son controladas por un compartimiento distinto del sistema inmunitario, el sistema inmunitario de las mucosas, que es el de mayor tamaño del cuerpo y posee muchas características singulares. Éstas comprenden rutas y procesos distintivos para la captación y presentación de antígenos, con aprovechamiento de las células M para transportar antígenos sobre el epitelio de las placas de Peyer, y poblaciones poco comunes de células dendríticas que marcan a las células T que activan con propiedades de dirección hacia el intestino. Los linfocitos cebados en los tejidos linfoides relacionados con la mucosa adquieren receptores de dirección específicos, lo que les permite redistribuirse de manera preferente de regreso a superficies mucosas como células efectoras. La exposición a antígenos fuera del sistema inmunitario de mucosas no puede reproducir estos efectos. Los tejidos linfoides relacionados con mucosa también generan respuestas efectoras diferentes de las que se observan en otras partes del cuerpo, incluso formas singulares de inmunidad innata. La respuesta inmunitaria adaptativa en tejidos mucosos se caracteriza por la producción de IgA dimérica secretoria, y por la presencia de poblaciones distintivas de células T efectoras cuyas propiedades funcionales y fenotípicas están muy influidas por su localización anatómica.

Respuesta de las mucosas a la infección y regulación de las respuestas inmunitarias de las mucosas

La función más importante de la respuesta inmunitaria de mucosas es la defensa contra agentes infecciosos, que pueden incluir todas las formas de los mismos, desde virus hasta parásitos multicelulares. Esto significa que el hospedador debe tener la capacidad para generar una amplia gama de respuestas inmunitarias adaptadas para satisfacer el desafío que plantean agentes patógenos individuales; de la misma manera es de esperar que muchos microbios hayan adquirido por evolución medios para adaptarse y superar la respuesta del hospedador. Para poder asegurar respuestas adecuadas a agentes patógenos, el sistema inmunitario de las mucosas necesita reconocer antígenos inocuos, pero no debe producir respuestas efectoras equivalentes a ellos. Una función importante de este compartimiento del sistema inmunitario es equilibrar estas demandas que compiten, y las secciones que siguen se enfocan principalmente en estos mecanismos.

11-11 Los agentes patógenos entéricos causan una respuesta inflamatoria local, y la aparición de inmunidad protectora

A pesar de la gama de mecanismos inmunitarios innatos en el intestino, y de la dura competencia por parte de la flora natural, el intestino es el sitio más común de infección por microorganismos patógenos como son: virus, bacterias entéricas como *Salmonella* y *Shigella*, protozoarios como *Entamoeba histolytica,* y parásitos helmintos como gusanos planos y oxiuros (fig. 11-18). Estos patógenos causan enfermedad de muchos modos, pero ciertas características comunes de la infección son cruciales para entender cómo estimulan una respuesta inmunitaria productiva por parte del hospedador. La clave para esto en el intestino, al igual que en otras partes del cuerpo, es la activación del sistema inmunitario innato.

Los mecanismos innatos eliminan casi todas las infecciones intestinales con rapidez y sin diseminación importante más allá del intestino. La activación de células inflamatorias locales por medio de receptores de reconocimiento de modelo, como los receptores tipo Toll (TLR) es importante en este proceso, pero las células epiteliales intestinales también contribuyen de modo importante y no son simples víctimas pasivas de la infección. Las células epiteliales no expresan TLR o CD14 (una parte esencial del complejo de TLR-4 que detecta lipopolisacárido bacteriano) sobre su superficie apical y, de esta manera, probablemente son incapaces de detectar bacterias que están en la luz del intestino. Portan TLR-5 en su superficie basal, lo que les permite reconocer flagelina (la proteína de la cual están hechos los flagelos bacterianos) sobre bacterias que han logrado cruzar la barrera epitelial. Por ejemplo, los ratones mutantes que carecen de este receptor muestran incremento de la susceptibilidad a infección por *Salmonella*. También portan TLR en vacuolas intracelulares que pueden detectar agentes patógenos y sus productos que se han interiorizado por medio de endocitosis (fig. 11-19).

Las células epiteliales también tienen detectores intracelulares que pueden reaccionar a microorganismos o sus productos que entran al citoplasma (fig. 11-19). Estos detectores comprenden las proteínas de dominio de oligomerización de unión a nucleótido, NOD1 y NOD2, que se relacionan con los TLR (sección 2-9). Estas proteínas también se conocen como CARD4 y CARD15, respectivamente, porque contienen un dominio de reclutamiento de caspasa. NOD1 reconoce un tripéptido muramilo que contiene ácido diaminopimélico que sólo se encuentra en las paredes celulares de bacterias gramnegativas; NOD2 reconoce un dipéptido muramilo que se encuentra en los peptidoglucanos de casi todas las bacterias, y las células epiteliales con defecto de NOD2 son menos resistentes a la

Patógenos intestinales y enfermedad en seres humanos	
Bacterias	
Salmonella typhi	Fiebre tifoidea
Salmonella paratyphi	Fiebre entérica (paratifoidea)
Salmonella enteritidis	Intoxicación alimentaria
Vibrio cholerae	Cólera
Shigella dysenteriae, flexneri, sonnei	Disentería
E. coli enteropatógena (EPEC)	Gastroenteritis, infección sistémica
E. coli enterohemolítica (EHEC)	Gastroenteritis, infección sistémica
E. coli enterotoxígena (ETEC)	Gastroenteritis, "diarrea del viajero"
E. coli enteroagregativa (EAEC)	Gastroenteritis, infección sistémica
Yersinia enterocolitica	Gastroenteritis, infección sistémica
Clostridium difficile	Enterocolitis necrosante
Campylobacter jejuni	Gastroenteritis
Staphylococcus aureus	Gastroenteritis
Bacillus cereus	Gastroenteritis
Clostridium perfringens	Gastroenteritis
Helicobacter pylori	Gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico
Mycobacterium tuberculosis	TB intestinal
Listeria monocytogenes	Infección transmitida por alimentos
Virus	
Rotavirus	Gastroenteritis
Virus parecidos a Norwalk	Gastroenteritis invernal
Astrovirus	Gastroenteritis invernal
Adenovirus	Gastroenteritis invernal
Parásitos	
Protozoarios	
Giardia lamblia	Gastroenteritis
Blastocystis hominis	Gastroenteritis (en especial en hospedadores con alteraciones inmunitarias)
Toxoplasma gondii	Gastroenteritis, enfermedad sistémica (en especial en hospedadores con alteraciones inmunitarias)
Cryptosporidium parvum	Gastroenteritis (en especial en hospedadores con alteraciones inmunitarias)
Entamoeba histolytica	Disentería amebiana + abscesos hepáticos
Microsporidium sp.	Enfermedad diarreica
Helmintos	
Ascaris lumbricoides	Infestación del intestino delgado por gusanos redondos
Necator americanus	Infestación del intestino delgado por uncinarias
Strongyloides sp.	Infestación del intestino delgado por gusanos redondos
Enterobius sp.	Infestación del colon por oxiuros
Trichinella spiralis	Triquinosis
Trichuris trichiura	Infección del colon por tricocéfalos
Especies de *Taenia*	Infestación por tenias
Especies de *Schistosoma*	Esquistosomiasis: enteritis, infestación de vena mesentérica

Fig. 11-18. Patógenos intestinales y enfermedad infecciosa en seres humanos. Muchas especies de bacterias, virus y parásitos pueden causar enfermedad en el intestino de seres humanos.

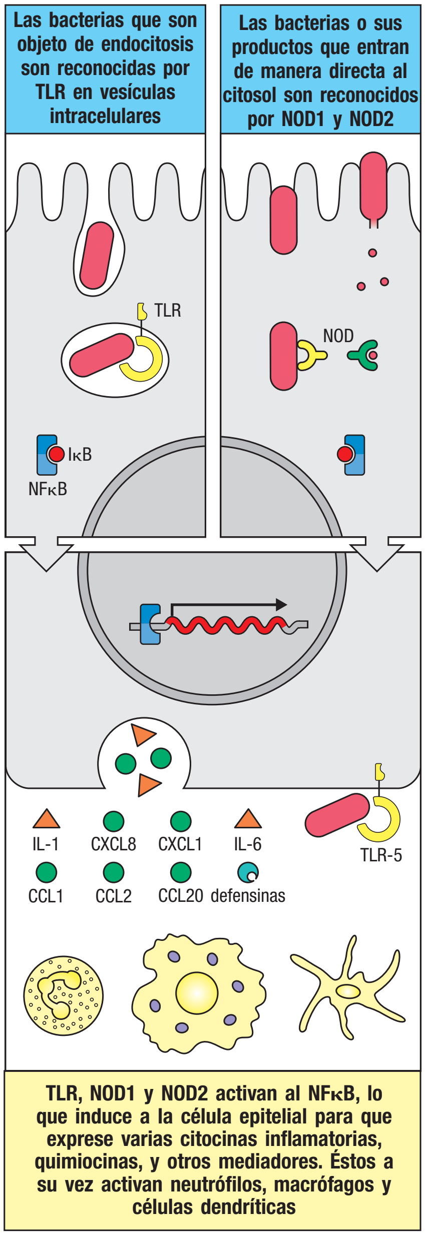

Las bacterias que son objeto de endocitosis son reconocidas por TLR en vesículas intracelulares
Las bacterias o sus productos que entran de manera directa al citosol son reconocidos por NOD1 y NOD2
TLR
NOD
IκB
NFκB
IL-1
CXCL8
CXCL1
IL-6
TLR-5
CCL1
CCL2
CCL20
defensinas
TLR, NOD1 y NOD2 activan al NFκB, lo que induce a la célula epitelial para que exprese varias citocinas inflamatorias, quimiocinas, y otros mediadores. Éstos a su vez activan neutrófilos, macrófagos y células dendríticas

Fig. 11-19. Las células epiteliales desempeñan una función crucial en la defensa innata contra patógenos. Los receptores tipo Toll (TLR) están presentes en vesículas intracelulares o sobre la superficie basolateral de células epiteliales, donde reconocen diferentes componentes de bacterias invasoras. Los receptores de reconocimiento de modelo NOD1 y NOD2 se encuentran en el citoplasma y reconocen péptidos de pared celular de bacterias. Los TLR y los NOD activan la vía del NFκB, lo que conduce a la generación de respuestas proinflamatorias por las células epiteliales. Éstas incluyen la producción de quimiocinas como CXCL8, CXCL1 (GROα), CCL1 y CCL2, que atraen neutrófilos y macrófagos, y CCL20 y defensina β, que atraen células dendríticas inmaduras además de poseer propiedades antimicrobianas. También se producen citocinas IL-1 e IL-6, y activan macrófagos y otros componentes de la respuesta inflamatoria aguda. Las células epiteliales también expresan MIC-A y MIC-B y otras moléculas del MHC no clásicas relacionadas con estrés, que pueden ser reconocidas por células del sistema inmunitario innato. IκB, inhibidor del NFκB.

infección por bacterias intracelulares. La oligomerización de NOD1 o NOD2 como resultado de unión a ligando les permite unirse a la proteincinasa RICK (también conocida como Rip2 o CARDIAK), y activarla por medio del dominio de reclutamiento de caspasa de esa proteína. Esto causa la activación de la vía del NFκB en las células epiteliales, que lleva a la liberación de citocinas, quimiocinas y las defensinas antimicrobianas (sección 2-3). La vía del NFκB se muestra en detalle en la figura 6-21. Otros productos de la célula epitelial incluyen la quimiocina CXCL8 (IL-8) que es un potente quimioatrayente de neutrófilos, y las quimiocinas CCL2, CCL3, CCL4 y CCL5, que son quimioatrayentes para monocitos, eosinófilos y células T. Las células epiteliales infectadas también aumentan su producción de CCL20, que atrae células dendríticas inmaduras por medio del receptor CCR6. De este modo, el inicio de infección desencadena un flujo de células inflamatorias y linfocitos hacia la mucosa desde el torrente sanguíneo, que ayuda a la inducción de una respuesta inmunitaria específica a los antígenos del agente infeccioso.

La lesión y el estrés de los enterocitos que revisten el intestino estimula la expresión de moléculas del MHC no clásicas, como MIC-A y MIC-B (fig. 11-17). Estas proteínas pueden ser reconocidas por el receptor NKG2D sobre linfocitos citotóxicos locales, que luego se activan para destruir las células epiteliales infectadas, lo que promueve la reparación y recuperación de la mucosa lesionada.

11-12 El resultado de la infección por agentes patógenos intestinales es determinado por una compleja interrelación entre el microorganismo y la respuesta inmunitaria del hospedador

Muchos agentes patógenos entéricos necesitan aprovechar los mecanismos del hospedador de captación de antígeno mediante células M e inflamación como parte de su estrategia invasora. El poliovirus, los reovirus y algunos retrovirus se transportan a través de células M por medio de transcitosis, e inician infección en tejidos distantes del intestino después del suministro hacia el espacio subepitelial. El VIH puede usar una vía similar hacia el tejido linfoide de la mucosa rectal, donde encuentra por primera vez células dendríticas y las infecta. Muchas de las bacterias patógenas entéricas más importantes también logran entrar al organismo mediante células M. Éstas comprenden *Salmonella typhi,* el agente causal de la tifoidea, *Salmonella typhimurium,* una causa importante de intoxicación alimentaria bacteriana, *Shigella* que causa disentería, y *Yersinia pestis,* que ocasiona la peste. Luego de entrar a la célula M, estas bacterias producen factores que reorganizan el citoesqueleto de la célula M de una manera que estimula su transcitosis.

Las células M no son el único sitio de entrada hacia la mucosa. Algunas bacterias intestinales, como *Clostridium difficile* o *Vibrio cholerae* producen concentraciones altas de toxinas proteínicas secretadas, lo que les permite causar enfermedad sin la necesidad de invadir el epitelio. Otras bacterias, como *E. coli* enteropatógena y enterohemolítica tienen medios especializados de atacar células epiteliales e invadirlas, lo que les permite causar daño intestinal y producir toxinas perjudiciales desde una ubicación intracelular. Los virus como los rotavi-

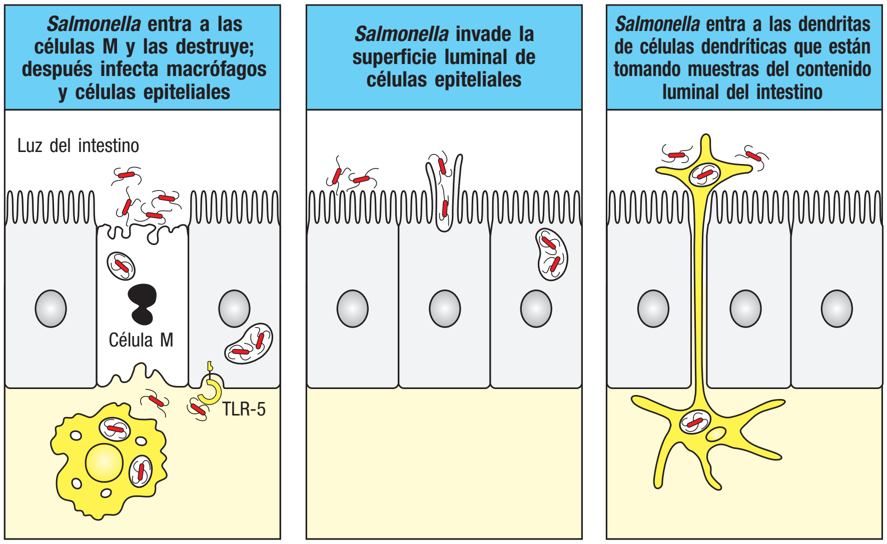
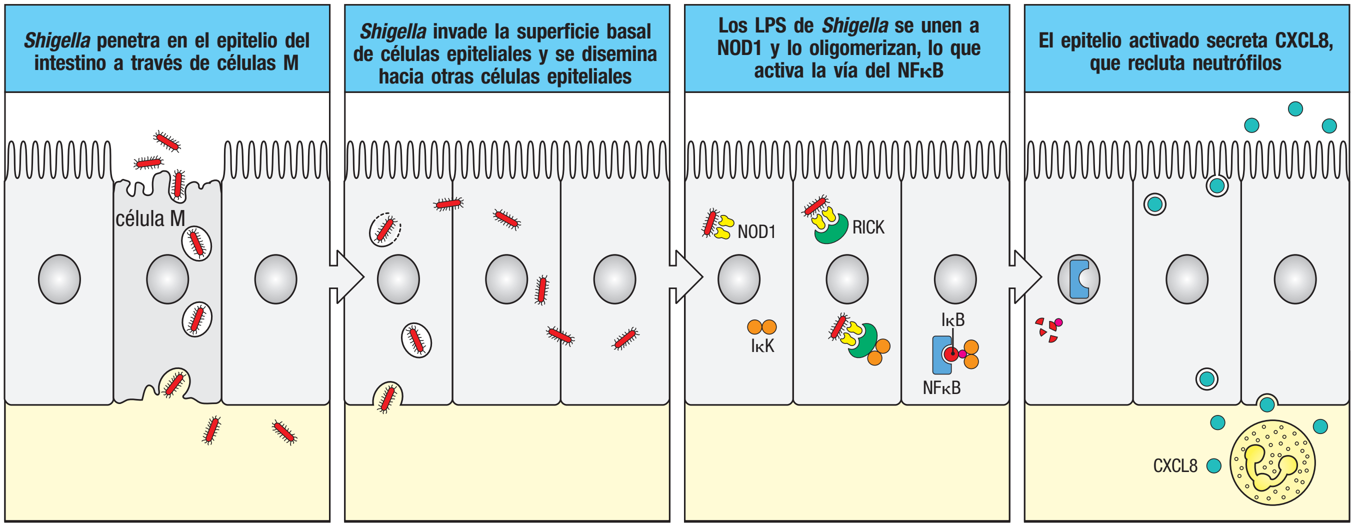

Salmonella entra a las células M y las destruye; después infecta macrófagos y células epiteliales
Luz del intestino
Célula M
TLR-5
Salmonella invade la superficie luminal de células epiteliales
Salmonella entra a las dendritas de células dendríticas que están tomando muestras del contenido luminal del intestino

Fig. 11-20. *Salmonella typhimurium,* una causa importante de intoxicación alimentaria, puede penetrar en la capa epitelial del intestino por medio de tres vías. En la primera vía (panel izquierdo), *S. typhimurium* se adhiere a las células M y entra a las mismas, que más tarde destruye al causar apoptosis. Una vez que penetró en el epitelio, infecta macrófagos y células epiteliales del intestino. Las células epiteliales expresan TLR-5 sobre su membrana basal; esto se une a flagelina sobre los flagelos de *Salmonella*, lo que activa una respuesta inflamatoria mediante la vía del NFκB. *Salmonella* también puede invadir células epiteliales del intestino de modo directo por medio de adhesión de sus fimbrias (prolongaciones filiformes finas) a la superficie endotelial luminal (panel del centro). En la tercera vía de entrada, las células dendríticas que toman muestras de la luz del intestino hacen pasar dendritas entre células epiteliales. Las dendritas rompen la capa epitelial y pueden quedar infectadas por *Salmonella* en la luz (panel derecho).

rus también invaden enterocitos de modo directo. Algunos de los mecanismos de entrada usados por *Salmonella* se muestran en la figura 11-20, y los usados por *Shigella*, en la figura 11-21.

Una vez en el espacio subepitelial, las bacterias y los virus patógenos, pueden causar infección más diseminada de diversas maneras. De forma paradójica, la respuesta inflamatoria del hospedador es una parte adicional y a menudo esencial de este proceso invasor. Las bacterias que fueron objeto de transcitosis a través de células M están libres para interactuar con TLR sobre células inflamatorias como macrófagos y sobre las superficies basales de células epiteliales adyacentes. Además, después de ser ingeridos por fagocitos, muchos de estos microbios inducen apoptosis del fagocito dependiente de caspasa. Todo esto estimula la producción de una cascada de mediadores inflamatorios de la respuesta inmunitaria

Fig.11-21. *Shigella flexneri*, una causa de disentería bacteriana, infecta células epiteliales intestinales, lo que desencadena la activación de la vía del NFκB. *Shigella flexneri* se une a células M y es translocada por debajo del epitelio intestinal (primer panel). Las bacterias infectan células epiteliales intestinales desde su superficie basal, y son liberadas hacia el citoplasma (segundo panel). El lipopolisacárido (LPS) sobre *Shigella* se une a la proteína NOD1 y la oligomeriza; la NOD1 oligomerizada se une a la proteincinasa RICK, que desencadena la activación de la vía del NFκB, que causa la transcripción de genes que codifican para quimiocinas y citocinas (tercer panel). Las células epiteliales activadas liberan la quimiocina CXCL8 (IL-8), que actúa como un quimioatrayente de neutrófilos (cuarto panel). IκK, IκB cinasa; IκB, inhibidor de NFκB.


Shigella penetra en el epitelio del intestino a través de células M
célula M
Shigella invade la superficie basal de células epiteliales y se disemina hacia otras células epiteliales
Los LPS de *Shigella* se unen a NOD1 y lo oligomerizan, lo que activa la vía del NFκB
NOD1
RICK
IκK
IκB
NFκB
El epitelio activado secreta CXCL8, que recluta neutrófilos
CXCL8

innata, entre los cuales IL-1β y TNF-α hacen laxas de modo notorio las zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas) entre células epiteliales. Esto elimina la barrera normal para la invasión bacteriana, al permitir que los microorganismos fluyan hacia el tejido intestinal desde la luz, y que extienda la infección.

A pesar de su beneficio aparente para el invasor, tiene importancia recordar que la principal función de los mediadores y las células inducidos por la respuesta inmunitaria innata es ayudar a iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa que finalmente elimina al microbio. Las citocinas IL-12 e IL-18 producidas por los macrófagos infectados son fundamentales para este efecto protector. Éstas impulsan la producción de IFN-γ por células específicas para antígeno, lo que a su vez incrementa la capacidad del macrófago para destruir las bacterias que ha ingerido. Así, la respuesta inmunitaria innata a las bacterias entéricas tiene efectos al parecer opuestos. Organiza una serie de mecanismos efectores potentes dirigidos a eliminar infección, pero el microorganismo invasor la explota. El hecho de que la respuesta inmunitaria protectora casi siempre gane, atestigua la eficiencia y adaptabilidad del sistema inmunitario de las mucosas.

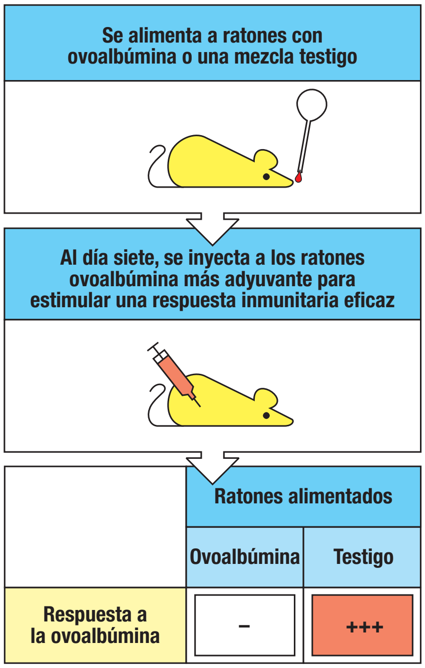
La interacción entre hospedador y agente patógeno se complica más por la capacidad de muchos microbios entéricos de modular la respuesta inflamatoria del hospedador. Por ejemplo, las bacterias del género *Yersinia* producen proteínas Yop, que pueden inhibir la respuesta inflamatoria y bloquear la fagocitosis y la destrucción intracelular de microbios por los fagocitos. *Salmonella typhi* crea su propio refugio seguro dentro de los fagosomas al modificar la membrana del fagosoma y evitar el reclutamiento de mecanismos de destrucción. En cambio, *Shigella* reside en el citoplasma de las células epiteliales, donde remodela el citoesqueleto de actina, lo que crea una maquinaria molecular que permite su diseminación directa de una célula a otra sin exposición al sistema inmunitario. Todos estos microorganismos también inducen apoptosis en células fagocíticas, lo que inhabilita un importante extremo de la respuesta inflamatoria, a la vez que aumenta su diseminación. Las moléculas inmunomoduladoras producidas por estas bacterias suelen ser esenciales para causar enfermedad, lo que recalca su función vital en el ciclo de vida bacteriano.

11-13 El sistema inmunitario de las mucosas debe mantener un equilibrio entre inmunidad protectora y homeostasis para un gran número de antígenos extraños diferentes

Casi ningún antígeno encontrado por el sistema inmunitario intestinal normal se deriva de agentes patógenos, sino que provienen de alimentos y bacterias comensales. Éstos no sólo son inocuos, sino que de hecho son muy beneficiosos para el hospedador. Los antígenos de esta clase normalmente no inducen una respuesta inmunitaria, pese al hecho de que, al igual que cualquier otro antígeno extraño, no habrá tolerancia central a ellos porque no estuvieron presentes en el timo durante el desarrollo del linfocito (cap. 7). El sistema inmunitario de las mucosas ha desarrollado medios complejos para distinguir entre agentes patógenos y antígenos inocuos.

A diferencia de la creencia popular, las proteínas alimentarias no se digieren por completo en el intestino. Cantidades importantes se absorben hacia el cuerpo en forma importante desde el punto de vista inmunitario. La respuesta por defecto a la administración de un antígeno proteínico por vía oral es la creación de un estado específico de ausencia de respuesta periférica conocida como **tolerancia oral**. Esto puede demostrarse en animales de experimentación al alimentarlos con una proteína extraña, como ovoalbúmina (fig. 11-22). Cuando los animales alimentados después quedan expuestos al antígeno por medio de una ruta no mucosa, como inyección hacia la piel o el torrente sanguíneo, la respuesta inmunitaria que se esperaría está amortiguada o es nula. Esta supresión de las respuestas inmunitarias sistémicas es duradera, y es específica para antígenos: no hay afección de las respuestas a otros antígenos. Después de la administración de proteínas inertes hacia las vías respiratorias se observa una supresión similar de respuestas inmunitarias subsiguientes, lo que da lugar al concepto de **tolerancia de**

	Inmunidad protectora	Tolerancia oral
Antígeno	Inmunidad protectora Bacterias invasoras, virus, toxinas	Proteínas alimentarias, bacterias comensales
Producción de Ig	IgA intestinal Anticuerpos específicos presentes en el suero	Algo de IgA local Anticuerpo bajo o nulo en el suero
Respuesta de célula T	Células T efectoras y de memoria locales y sistémicas	Respuesta de célula T efectora local nula
Respuesta a la nueva exposición a antígenos	Respuesta incrementada (memoria)	Respuesta baja o nula


Se alimenta a ratones con ovoalbúmina o una mezcla testigo

Al día siete, se inyecta a los ratones ovoalbúmina más adyuvante para estimular una respuesta inmunitaria eficaz

	Ratones alimentados	
	Ovoalbúmina	Testigo
Respuesta a la ovoalbúmina	–	+++

Fig.11-22. El cebado inmunitario y la tolerancia oral son diferentes resultados de la exposición intestinal a antígenos. Panel superior: el sistema inmunitario intestinal genera inmunidad protectora contra antígenos que son una amenaza para el hospedador, como microorganismos patógenos y sus productos. Los anticuerpos IgA se producen en forma local, se producen IgG e IgA séricas, y las células T efectoras apropiadas se activan en el intestino y en otros lugares. Cuando el antígeno se encuentra de nuevo, hay memoria eficaz, lo que asegura protección rápida. Los antígenos inocuos, como las proteínas alimentarias o los antígenos de bacterias comensales, inducen un fenómeno conocido como tolerancia oral. Carecen de las señales de peligro necesarias para activar células presentadoras de antígenos locales, o no invade lo suficiente como para causar inflamación. En el caso de las proteínas alimentarias, no hay producción de anticuerpos IgA local, y no hay respuesta sistémica primaria de anticuerpos, ni se activan células T efectoras. La tolerancia oral puede inducirse al alimentar a un ratón normal con una proteína como ovoalbúmina (paneles inferiores). Primero se alimenta a los ratones con ovoalbúmina o una proteína diferente como un testigo. A los siete días se inmuniza a los ratones por vía subcutánea con ovoalbúmina y un adyuvante; dos semanas más tarde se miden las respuestas inmunitarias sistémicas, como anticuerpos séricos y la función de células T. Los ratones alimentados con ovoalbúmina tienen una respuesta inmunitaria sistémica específica para ovoalbúmina más baja que los alimentados con la proteína testigo.

mucosas como la respuesta habitual a esos antígenos suministrados mediante una superficie mucosa.

La tolerancia oral puede influir sobre todos los aspectos de la respuesta inmunitaria periférica, aunque las respuestas efectoras dependientes de células T y la producción de IgE tienden a estar más inhibidas que las respuestas de anticuerpos IgG séricos. De esta manera, las respuestas inmunitarias sistémicas más susceptibles a la tolerancia oral son las que por lo general se relacionan con inflamación de tejidos. También se previenen las respuestas inmunitarias de mucosas al antígeno, lo que significa que el fenómeno se extiende a tejidos periféricos y locales. En la enfermedad celiaca se cree que ocurre una violación de la tolerancia oral. En dicha enfermedad, los individuos susceptibles desde el punto de vista genético generan respuestas de células T CD4 productoras de IFN-γ, contra el gluten. Una proteína que se encuentra en el trigo, y la inflamación resultante destruye la parte alta del intestino delgado (sección 13-15).

Los mecanismos de tolerancia oral a antígenos proteínicos sólo se entienden en parte, pero es probable que incluyan anergia o deleción de células T específicas para antígeno, y la generación de células T reguladoras de diferentes tipos. Éstas pueden encontrarse en las placas de Peyer y en ganglios linfáticos mesentéricos, y migrar de regreso a la *lamina propria*, así como influir sobre las respuestas en otros sitios del cuerpo. Las células T reguladoras pueden actuar de diversos modos, pero las células T CD4 reguladoras que producen factor de crecimiento transformador-β (TGF-β) se relacionan en particular con tolerancia oral (cap. 8). A veces se denominan **células T_H3** (sección 8-20). El TGF-β tiene muchas propiedades inmunodepresoras, y estimula también el cambio de células B hacia IgA. Juntas, estas propiedades podrían ayudar a prevenir inmunidad activa a proteínas de alimentos al favorecer la tolerancia de células T efectoras específicas para estos antígenos, y la producción de anticuerpos IgA no inflamatorios. La IL-10 producida por células T reguladoras también puede quedar comprendida en la tolerancia oral; tiene una función importante en la tolerancia equivalente que ocurre a ciertos antígenos potenciales introducidos por vía respiratoria.

Además de su participación fisiológica en la prevención de respuestas inmunitarias inapropiadas relacionadas con alimentos, la tolerancia de mucosas ha resultado útil como un medio para prevenir enfermedad inflamatoria en modelos en animales de experimentación. Se ha encontrado que la administración por vía oral o intranasal de antígenos apropiados es en extremo eficaz para prevenir o incluso tratar diabetes mellitus tipo 1, artritis experimental, encefalomielitis y otras enfermedades autoinmunitarias en animales. Hasta ahora, estudios clínicos en los que se usa tolerancia de la mucosa para tratar las enfermedades equivalentes en seres humanos han sido menos exitosos, pero persiste como un medio potencialmente atractivo de inducir tolerancia específica para antígenos en diferentes situaciones clínicas.

Enfermedad celiaca

Las bacterias comensales tampoco desencadenan una respuesta inmunitaria primaria sistémica, pero no hay tolerancia activa a estos antígenos en el sistema linfoide sistémico, en lugar de eso parecen ser ignorados. Aun así, estimulan la producción local de anticuerpos IgA en el intestino, y hay supresión activa de respuestas de célula T efectoras locales. Cuando ocurren respuestas de células T efectoras contra proteínas alimentarias o bacterias comensales, pueden aparecer enfermedades como enfermedad celiaca y enfermedad de Crohn (secciones 13-15 y 13-21).

11-14 El intestino sano contiene grandes cantidades de bacterias, pero no genera inmunidad productiva contra ellas

Cada ser humano alberga más de 1 000 especies de bacterias comensales en el intestino, y están presentes en números más grandes en el colon y en la porción distal del íleon. A pesar del hecho de que estas bacterias en conjunto pesan casi 1 kg, la mayor parte del tiempo el ser humano cohabita con la flora bacteriana intestinal en una relación simbiótica feliz. De cualquier modo, representan una amenaza potencial, como se muestra cuando se daña la integridad del epitelio intestinal, lo que permite que grandes cantidades de bacterias comensales entren a la mucosa. Esto ocurre por ejemplo cuando el flujo sanguíneo hacia el intestino queda alterado por traumatismo, infección o enfermedad de vasos sanguíneos, o en el síndrome de choque tóxico (fig. 9-23). En tales circunstancias, las bacterias intestinales normalmente inocuas, como *E. coli* no patógena, pueden cruzar la mucosa, invadir el torrente sanguíneo y causar infección sistémica letal.

La flora normal del intestino tiene una función esencial en el mantenimiento de la salud. Sus miembros ayudan en el metabolismo de constituyentes de la dieta, como celulosa, así como a degradar toxinas y producir cofactores esenciales como vitamina K_1 y ácidos grasos de cadena corta. Al tener efectos directos sobre las células epiteliales, las bacterias comensales también son esenciales para mantener la función de barrera normal del epitelio. Otra propiedad importante de los microorganismos comensales es que interfieren con la capacidad de bacterias patógenas para colonizar el intestino e invadirlo. Los comensales hacen esto en parte al competir por espacio y nutrientes, pero también pueden inhibir de manera directa las vías de señalización proinflamatorias que los agentes patógenos estimulan en células epiteliales, y que son necesarias para la invasión. La función protectora de la flora comensal se ilustra de modo notorio por los efectos adversos de los antibióticos de amplio espectro, los cuales pueden destruir grandes cantidades de bacterias comensales del intestino, lo que crea un nicho ecológico para bacterias que de otra manera no podrían competir de modo exitoso con la flora normal. Un ejemplo de una bacteria que crece en el intestino tratado con antibióticos y que puede causar una grave infección es *Clostridium difficile*, que produce dos toxinas que pueden causar diarrea sanguinolenta grave relacionada con lesión de la mucosa (fig. 11-23). El desencadenamiento de TLR por bacterias comensales también tiene importancia para proteger contra inflamación en el intestino, porque los ratones que carecen de TLR-2, TLR-9, o la proteína adaptadora señalizadora TLR, MyD88, son mucho más susceptibles a la inducción de enfermedades inflamatorias intestinales experimentales. Este efecto protector del TLR parece comprender incremento de la resistencia de las células epiteliales a daño inducido por inflamación.

El sistema inmunitario adaptativo reconoce bacterias comensales y sus productos. La escala de este fenómeno se ilustra por medio del estudio de animales **carentes de gérmenes** (o **gnotobióticos**), en los cuales el intestino no está colonizado por microorganismos. Tales animales tienen notorias reducciones del tamaño de los órganos linfoides periféricos, concentraciones séricas bajas de inmunoglobulina, y reducción de todos los tipos de respuesta inmunitaria. Las secreciones intestinales de animales normales contienen cifras altas de IgA secretoria dirigidas hacia bacterias comensales. Además, los individuos normales muestran células T que pueden reconocer bacterias comensales aunque, al igual que con las proteínas

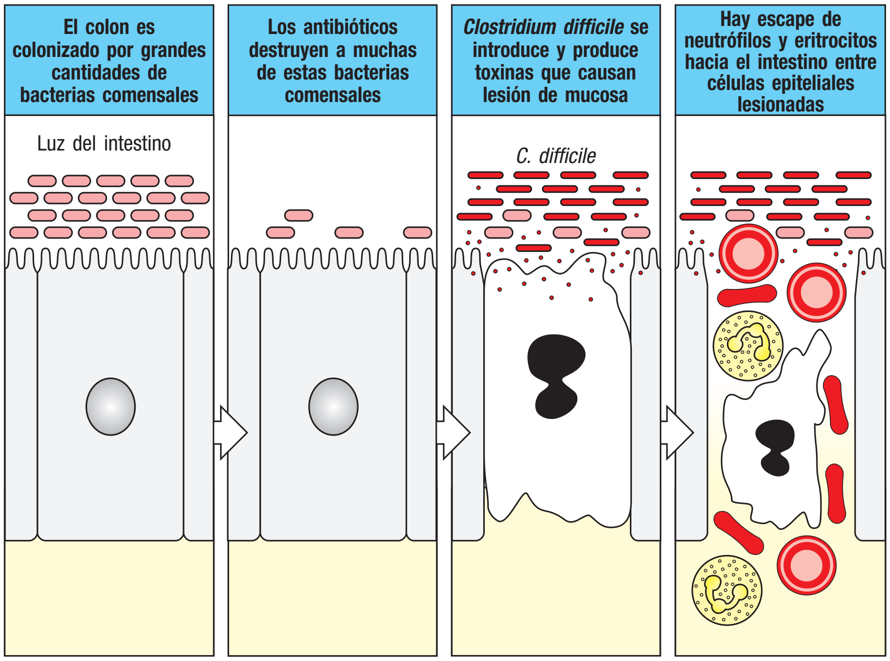

El colon es colonizado por grandes cantidades de bacterias comensales
Los antibióticos destruyen a muchas de estas bacterias comensales
Clostridium difficile se introduce y produce toxinas que causan lesión de mucosa
Hay escape de neutrófilos y eritrocitos hacia el intestino entre células epiteliales lesionadas
Luz del intestino
C. difficile

Fig. 11-23. Infección por *Clostridium difficile*. La antibioticoterapia causa destrucción masiva de bacterias comensales que normalmente colonizan el colon. Esto permite que las bacterias patógenas proliferen y que ocupen un nicho ecológico que en circunstancias normales está ocupado por bacterias comensales inocuas. *Clostridium difficile* es un ejemplo de un patógeno que produce toxinas que pueden causar diarrea sanguinolenta grave en pacientes tratados con antibióticos.

alimentarias, por lo general no se generan respuestas de células T efectoras contra estos antígenos. Las bacterias comensales pueden inducir un estado de falta de respuesta inmunitaria sistémica similar a la tolerancia oral que se encuentra con antígenos proteínicos, pero esto es dudoso. A diferencia de las bacterias patógenas, los comensales carecen de los factores de virulencia necesarios para penetrar en el epitelio, y no pueden diseminarse en todo el cuerpo. Por consiguiente, el sistema inmunitario sistémico parece permanecer ignorante de su presencia, pese al hecho de que son claramente reconocibles por linfocitos en el GALT.

Esta compartamentalización parece ocurrir porque la única ruta de entrada al cuerpo para bacterias comensales del intestino es mediante captación por células M en las placas de Peyer, con transferencia subsiguiente hacia células dendríticas locales que migran a no más de un ganglio linfático mesentérico. Las células dendríticas cargadas con bacterias comensales pueden activar de manera directa células B indiferenciadas para que se conviertan en linfocitos B que expresan IgA, que luego se redistribuirán hacia la *lamina propria* como células plasmáticas secretoras de IgA. En presencia de bacterias comensales hay producción constitutiva por las células epiteliales del intestino y mesenquimatosas de TGF-β, linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) y prostaglandina E_2 (PGE_2) todos los cuales tienden a mantener a las células dendríticas en un estado quiescente, con cifras bajas de moléculas coestimuladoras. Cuando esas células presentan antígenos a células T CD4 indiferenciadas en el ganglio linfático mesentérico, esto origina la diferenciación de las células T indiferenciadas hacia células T antiinflamatorias o reguladoras (T_{reg}), más que hacia células T_H1 y T_H2 efectoras inducidas por invasión por agentes patógenos (fig. 11-24). Por ende, los efectos combinados de la presencia de bacterias comensales son la producción de anticuerpos IgA locales que inhiben la adhesión al epitelio, y la penetración del mismo, por bacterias comensales, junto con la inhibición de células T efectoras que podrían causar inflamación. Así, la captación localizada de bacterias comensales por células dendríticas en el GALT da por resultado respuestas compartamentalizadas desde el punto de vista anatómico, y que evitan la activación de células efectoras inflamatorias.

Además de los procesos que regulan de modo activo respuestas inmunitarias locales a bacterias comensales de una manera específica para antígeno, los factores inespecíficos también contribuyen a mantener la relación simbiótica local (fig. 11-15). La incapacidad de las bacterias comensales para penetrar en el epitelio intacto, junto con la falta de TLR y CD4 sobre la superficie luminal de células epi-

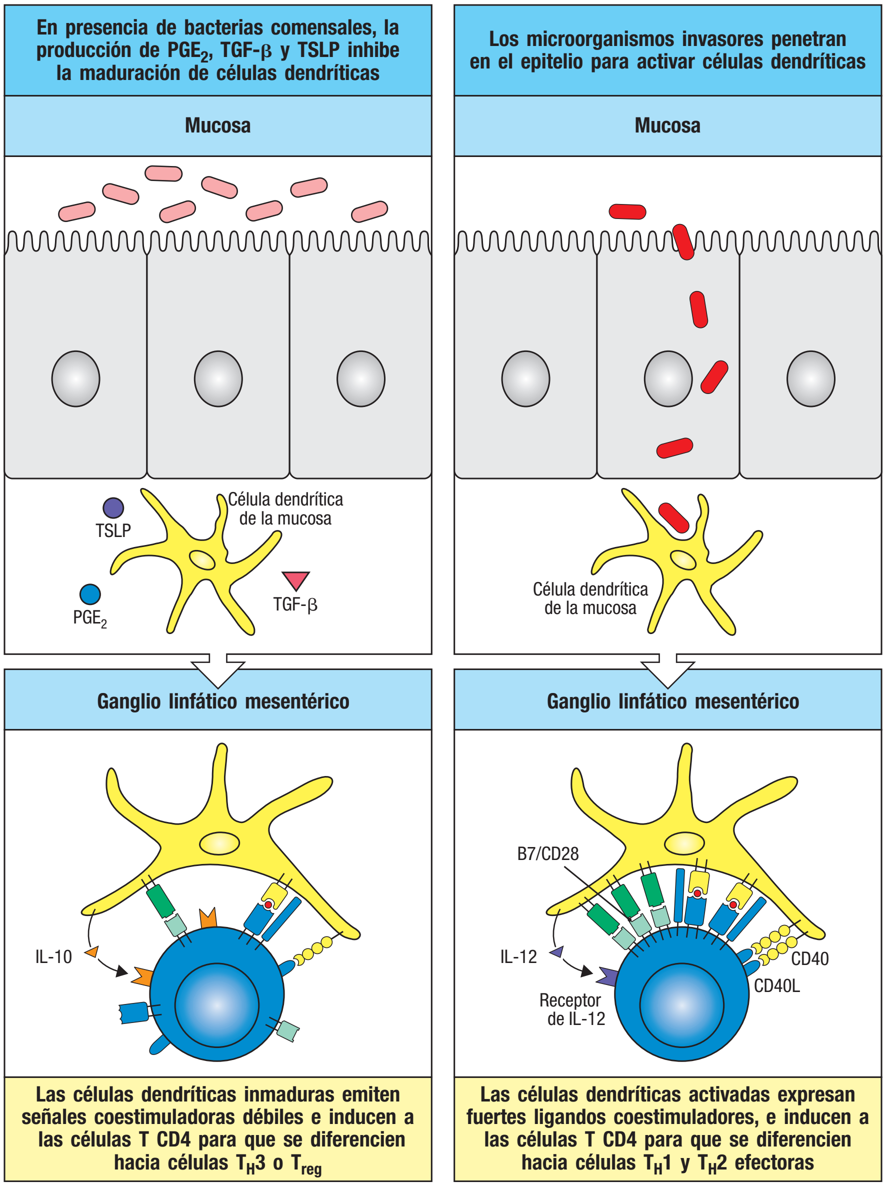

En presencia de bacterias comensales, la producción de PGE_2, TGF-β y TSLP inhibe la maduración de células dendríticas
Los microorganismos invasores penetran en el epitelio para activar células dendríticas
Mucosa
Mucosa
TSLP
Célula dendrítica de la mucosa
PGE_2
TGF-β
Célula dendrítica de la mucosa
Ganglio linfático mesentérico
Ganglio linfático mesentérico
IL-10
B7/CD28
IL-12
Receptor de IL-12
CD40
CD40L
Las células dendríticas inmaduras emiten señales coestimuladoras débiles e inducen a las células T CD4 para que se diferencien hacia células T_H3 o T_{reg}
Las células dendríticas activadas expresan fuertes ligandos coestimuladores, e inducen a las células T CD4 para que se diferencien hacia células T_H1 y T_H2 efectoras

Fig. 11-24. Las células dendríticas de la mucosa regulan la inducción de tolerancia e inmunidad en el intestino. En circunstancias normales (paneles izquierdos), las células dendríticas están presentes en la mucosa que está por debajo del epitelio, y pueden adquirir antígenos que provienen de alimentos o de microorganismos comensales. Llevan estos antígenos hacia el ganglio linfático mesentérico de drenaje, donde los presentan a células T CD4 indiferenciadas. Con todo, las células epiteliales y las del mesénquima tienen producción constitutiva de moléculas como TGF-β, linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) y prostaglandina E_2 (PGE_2) que mantienen a las células dendríticas locales en un estado quiescente con cifras bajas de moléculas coestimuladoras, de manera que cuando presentan antígeno a células T CD4 indiferenciadas, se generan células T antiinflamatorias o reguladoras. Éstas recirculan hacia la pared intestinal y mantienen tolerancia a los antígenos inocuos. La invasión por patógenos o un flujo masivo de bacterias comensales hacia adentro (paneles derechos) superan estos mecanismos homeostáticos, lo que origina activación completa de células dendríticas locales y su expresión de moléculas coestimuladoras y citocinas proinflamatorias como IL-12. La presentación de antígenos a células T CD4 indiferenciadas en el ganglio linfático mesentérico por estas células dendríticas causa diferenciación hacia células T_H1 y T_H2 efectoras, lo que lleva a una respuesta inmunitaria completa.

teliales, significa que estas bacterias no pueden inducir la inflamación que hace más laxa la barrera epitelial del modo en que los agentes patógenos lo hacen.

Las bacterias comensales también inhiben activamente respuestas de señalización proinflamatorias, mediadas por NFκB, inducidas en células epiteliales por bacterias patógenas. Tal inhibición puede evitar la activación de NFκB al inhibir la degradación de la proteína inhibidora IκB (la proteína que mantiene al NFκB en un complejo en el citoplasma), o al promover la exportación de NFκB desde el núcleo mediante el receptor activado por proliferador de peroxisoma-γ (PPARγ) (fig. 11-25).

Si las bacterias comensales cruzan el epitelio en números pequeños, su falta de factores de virulencia significa que no pueden resistir a la captación y la destrucción por células fagocíticas de modo en que los agentes patógenos pueden hacerlo, y son destruidas con rapidez. Como resultado, los microorganismos comensales pueden permanecer asociados a la superficie mucosa sin invadirla ni generar inflamación y una respuesta inmunitaria adaptativa consiguiente. En paralelo, la falta de tolerancia a estas bacterias en el sistema inmunitario sistémico significa que podrán generar inmunidad protectora a ellas si logran entrar al cuerpo a través de una barrera intestinal dañada.

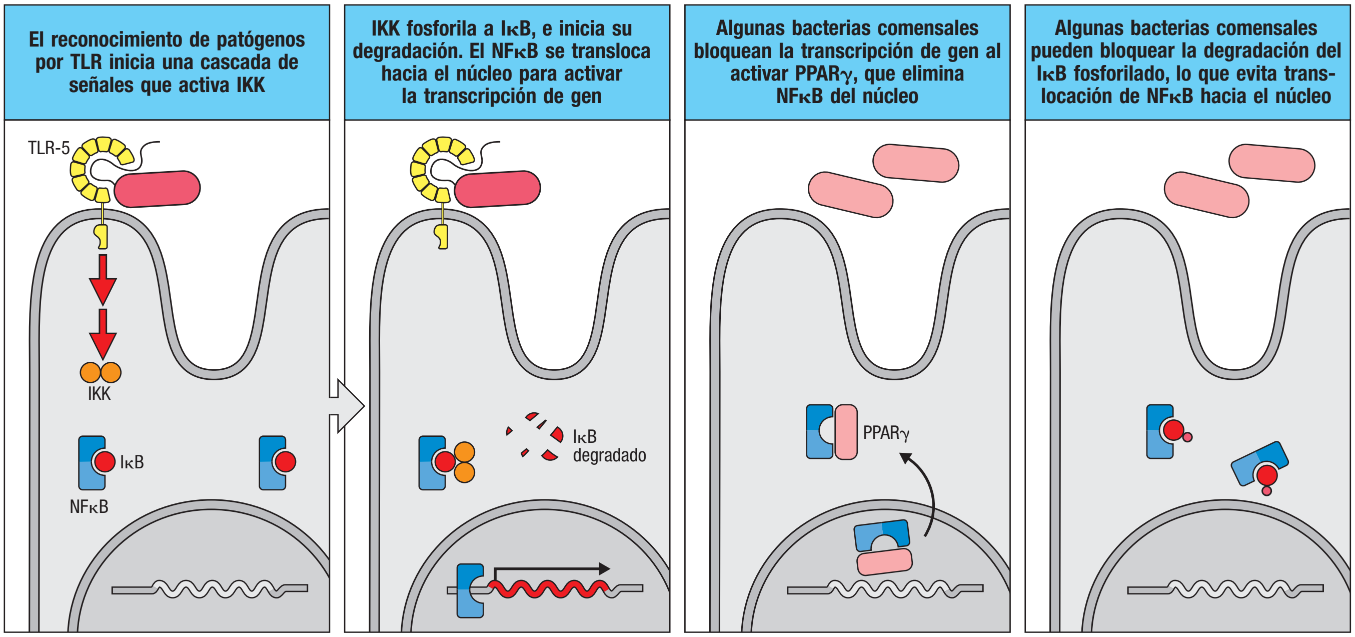

El reconocimiento de patógenos por TLR inicia una cascada de señales que activa IKK
IKK fosforila a IκB, e inicia su degradación. El NFκB se transloca hacia el núcleo para activar la transcripción de gen
Algunas bacterias comensales bloquean la transcripción de gen al activar PPARγ, que elimina NFκB del núcleo
Algunas bacterias comensales pueden bloquear la degradación del IκB fosforilado, lo que evita translocación de NFκB hacia el núcleo
TLR-5
IKK
IκB
NFκB
IκB degradado
PPARγ

Fig. 11-25. Las bacterias comensales pueden evitar respuestas inflamatorias en el intestino. La vía del factor de transcripción proinflamatorio NFκB se activa en células epiteliales mediante la ligadura de TLR por patógenos (primeros dos paneles). Se ha encontrado que las bacterias comensales inhiben esta vía, y así evitan la inflamación. Una forma es a través de activación del receptor nuclear PPARγ, lo que conduce a exportación de NFκB desde el núcleo (tercer panel). Otra es mediante bloqueo de la degradación del inhibidor IκB y, de esta manera, retención de NFκB en el citoplasma (cuarto panel).

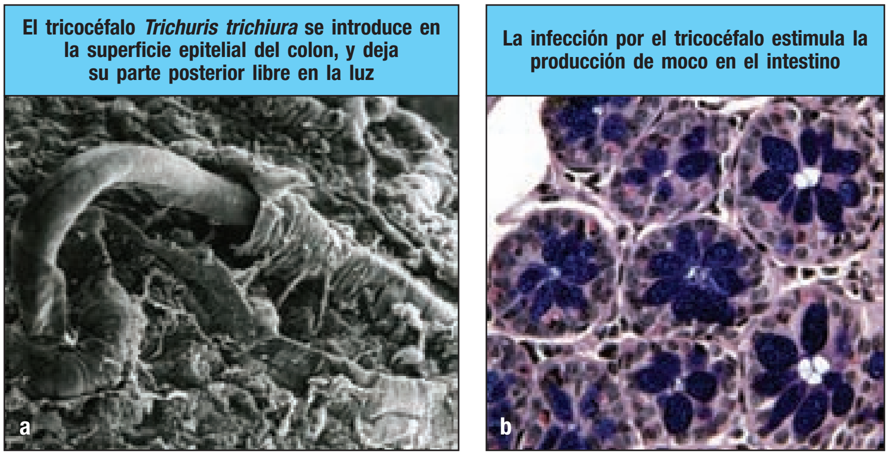
11-15 Las respuestas inmunitarias planas a bacterias comensales desencadenan enfermedad intestinal

Por lo general, ahora se acepta que en animales normales siempre hay células T en potencia agresivas que muestran respuesta a bacterias comensales, pero a menudo se mantienen a raya mediante regulación activa. Si estos mecanismos reguladores fracasan, las respuestas inmunitarias irrestrictas a comensales llevan a enfermedades inflamatorias intestinales como enfermedad de Crohn (sección 13-21). Esto se muestra por modelos en animales que tienen defectos de los mecanismos inmunorreguladores que comprenden IL-10 y TGF-β, o en los cuales la barrera epitelial se ha alterado, lo que permite la penetración de grandes cantidades de bacterias comensales. En estas circunstancias, se generan respuestas inmunitarias sistémicas contra antígenos de bacterias comensales, como flagelina. Las respuestas de célula T inflamatorias fuertes también se generan en la mucosa, lo que conduce a daño intestinal grave. Éstas en forma típica son respuestas dependientes de T_H1, que comprenden la producción de IFN-γ y TNF-α, y son impulsadas por IL-12 o IL-23 (fig. 11-24, paneles derechos). En todos los casos, tales trastornos dependen por completo de la presencia de bacterias comensales, porque pueden evitarse por medio de tratamiento con antibióticos o en animales sin gérmenes. Se desconoce si todas las especies comensales pueden desencadenar la inflamación, o si sólo ciertas especies lo hacen.

Casi 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn tiene una mutación no funcional en el gen *NOD2*, que subyace a la participación probable de capacidad de respuesta anormal a bacterias comensales en la enfermedad.

11-16 Los helmintos intestinales desencadenan fuertes respuestas inmunitarias mediadas por T_H2

El intestino de casi todos los animales y de los seres humanos, excepto el de los que viven en el mundo desarrollado, está colonizado por grandes números de parásitos helmintos (fig. 11-26). Si bien muchas de estas infecciones pueden eliminarse con rapidez mediante la generación de una respuesta eficaz, también son causas importantes de enfermedad debilitante y crónica en seres humanos y animales. En tales circunstancias, el parásito persiste durante periodos prolongados al parecer sin ser perturbado por los intentos del hospedador de expulsarlo, y


El tricocéfalo *Trichuris trichiura* se introduce en la superficie epitelial del colon, y deja su parte posterior libre en la luz

La infección por el tricocéfalo estimula la producción de moco en el intestino

Fig. 11-26. Infección por helminto intestinal. Panel **a**: El tricocéfalo *Trichuris trichiura* es un parásito helminto que vive en parte embebido en las células epiteliales intestinales. Esta microfotografía electrónica de barrido de colon de ratón muestra la cabeza del parásito sepultada en una célula epitelial, y su parte posterior libre en la luz. Panel **b**: un corte transversal de criptas del colon de un ratón infectado por *T. trichiura* muestra el notable aumento de la producción de moco por células caliciformes en el epitelio intestinal. El moco se observa como gotas grandes en vesículas dentro de las células caliciformes, y se tiñe de color azul oscuro con reactivo de ácido peryódico de Schiff. Aumento ×400.

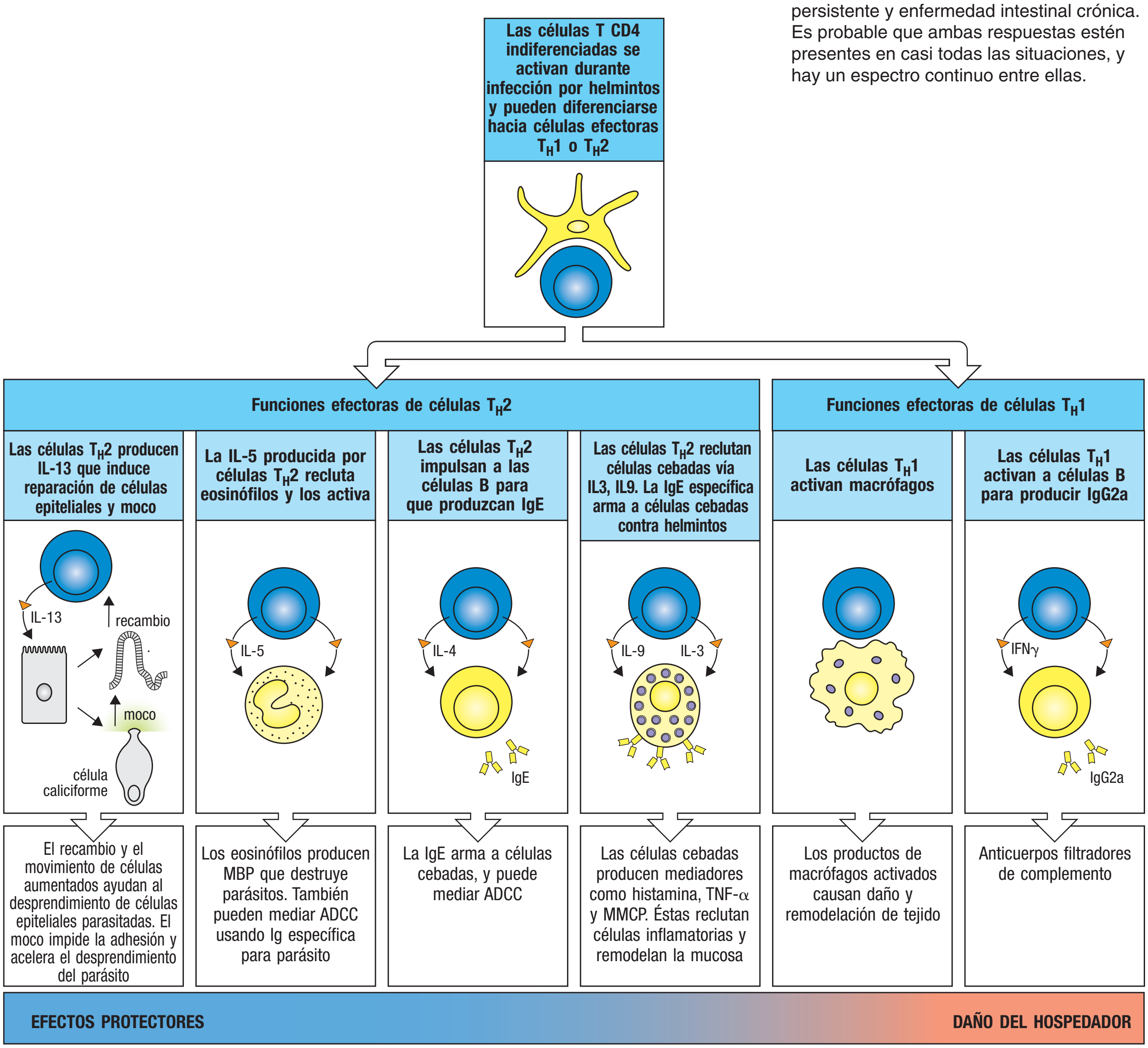
causa enfermedad al competir con el hospedador por nutrientes, o al causar daño local de células epiteliales o vasos sanguíneos. Además, la respuesta inmunitaria del hospedador contra estos parásitos puede producir muchos efectos nocivos.

La naturaleza exacta de la interacción entre hospedador y patógeno en infecciones por helmintos depende mucho del tipo particular de parásito comprendido. Algunos permanecen dentro de la luz, mientras que otros invaden células epiteliales y las colonizan; otros invaden más allá del intestino y pasan parte de su ciclo de vida en otros tejidos, como hígado, pulmones o músculos; algunos sólo se encuentran en el intestino delgado y otros habitan el colon. La respuesta inmunitaria protectora dominante casi siempre se genera por células T_H2 CD4, mientras que una respuesta T_H1 no elimina el agente patógeno y tiende a producir una reacción inflamatoria que daña la mucosa (fig. 11-27). Una respuesta de T_H2 está polarizada por los productos del gusano que actúan sobre las células dendríticas que presentan antígenos del gusano. Esto puede impulsar respuestas de T_H2 de manera directa (por mecanismos desconocidos), o evitar la producción de IL-12 y la generación de células T_H1, o generar ambos efectos. Aun cuando la función exacta de cada componente de la respuesta varía dependiendo del parásito, la producción de las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 por las células T_H2 origina concentraciones altas de anticuerpo IgE, y recluta células cebadas y eosinófilos hacia la pared del intestino. La IL-4 e IL-13 estimulan el cambio de células B hacia la producción de IgE, e IL-13 también tiene efectos directos en el aumento de la producción de moco por células caliciformes, lo que incrementa la contractilidad de las células de músculo liso del intestino y aumenta la migración y recambio de células epiteliales. IL-5 recluta y activa eosinófilos, que pueden tener efectos tóxicos directos sobre agentes patógenos al liberar moléculas citotóxicas como la proteína básica mayor (MBP). Los eosinófilos portan receptores Fc para IgG, y pueden desplegar citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) contra parásitos cubiertos por IgG (fig. 9-33).

La IL-3 y la IL-9 reclutan y activan una población especializada de células cebadas, conocidas como **células cebadas de mucosas**, que están armadas mediante la IgE producida por las células B con cambio de clase (sección 9-24). Tales mastocitos difieren de sus homólogos en otros tejidos porque sólo tienen cantidades pequeñas de receptores de IgE, y producen muy poca histamina. Cuando se unen antígenos a la IgE unida a receptor, los mastocitos de la mucosa producen grandes cantidades de otros mediadores inflamatorios preformados, como prostaglandinas, leucotrienos y varias proteasas, incluso la proteasa de células cebadas de mucosas (MMCP-1). Esto puede remodelar los tejidos de la mucosa intestinal al digerir la membrana basal entre el epitelio y la *lamina propria*, y puede tener también efectos directos sobre parásitos. Juntos, los mediadores derivados de los mastocitos incrementan la permeabilidad vascular, inducen el reclutamiento de leucocitos, aumentan la motilidad intestinal y estimulan la producción de moco por las células caliciformes, todo lo cual ayuda a crear un microambiente hostil para el parásito. Los mastocitos también producen grandes cantidades de TNF-α, que puede ayudar a destruir parásitos y células epiteliales infectadas. Sin embargo, el TNF-α también es una causa importante de la inflamación y el daño intestinal que ocurren en esas infecciones.

Otro componente de importancia de la respuesta del hospedador a gusanos parásitos es un recambio acelerado de células epiteliales (fig. 11-27, primer panel). Esto ayuda a eliminar parásitos que se han fijado al epitelio, y reduce el área de superficie disponible para colonización. Ocurre en parte porque las células epiteliales en la cripta detectan la pérdida de células dañadas desde la capa superficial, y se dividen con mayor rapidez en un intento por reparar el daño. El incremento del recambio de células epiteliales también es un efecto directo y específico de la IL-13 producida por células T, NK y T NK en presencia de infección. Aunque hace difícil la vida al parásito, el recambio epitelial aumentado también compromete la función intestinal, porque las células epiteliales recién producidas son inmaduras y tienen actividad de absorción y digestiva defectuosa. La respuesta inmunitaria del hospedador en infecciones por helmintos intestinales tiene que andar por

Fig. 11-27. Respuestas protectora y patológica a helmintos intestinales. Casi todos los helmintos intestinales pueden inducir respuestas inmunitarias tanto protectora como patológica por células T CD4. Las respuestas de T_H2 tienden a crear un ambiente hostil para el parásito (véanse los detalles en el texto), que causa expulsión e inmunidad protectora. Aun así, si las células presentadoras de antígeno producen IL-12 al momento del contacto con antígenos de patógeno, la respuesta de células T CD4 se polariza hacia células T efectoras, de manera predominante T_H1 que no eliminan al patógeno. Aún se desconocen los estímulos que inducen la producción de IL-12 en estas circunstancias. Si no está equilibrada por una respuesta de T_H2 protectora, la respuesta de T_H1 lleva a infección persistente y enfermedad intestinal crónica. Es probable que ambas respuestas estén presentes en casi todas las situaciones, y hay un espectro continuo entre ellas.


Las células T CD4 indiferenciadas se activan durante infección por helmintos y pueden diferenciarse hacia células efectoras T_H1 o T_H2
Funciones efectoras de células T_H2
Funciones efectoras de células T_H1
Las células T_H2 producen IL-13 que induce reparación de células epiteliales y moco
IL-13
recambio
moco
célula caliciforme
El recambio y el movimiento de células aumentados ayudan al desprendimiento de células epiteliales parasitadas. El moco impide la adhesión y acelera el desprendimiento del parásito
La IL-5 producida por células T_H2 recluta eosinófilos y los activa
IL-5
Los eosinófilos producen MBP que destruye parásitos. También pueden mediar ADCC usando Ig específica para parásito
Las células T_H2 impulsan a las células B para que produzcan IgE
IL-4
IgE
La IgE arma a células cebadas, y puede mediar ADCC
Las células T_H2 reclutan células cebadas vía IL3, IL9. La IgE específica arma a células cebadas contra helmintos
IL-9
IL-3
Las células cebadas producen mediadores como histamina, TNF-α y MMCP. Éstas reclutan células inflamatorias y remodelan la mucosa
Las células T_H1 activan macrófagos
Los productos de macrófagos activados causan daño y remodelación de tejido
Las células T_H1 activan a células B para producir IgG2a
IFN-γ
IgG2a
Anticuerpos filtradores de complemento
EFECTOS PROTECTORES
DAÑO DEL HOSPEDADOR

una línea en extremo fina, porque también es probable que los aspectos más eficientes de la respuesta inmunitaria protectora produzcan efectos nocivos en el ambiente local.

Algunos helmintos intestinales son los agentes infecciosos crónicos finalmente adaptados, que han adquirido por evolución medios sofisticados de persistir durante periodos prolongados en el hospedador ante una respuesta inmunitaria en proceso. Modulan la respuesta inmunitaria del hospedador de varios modos: la producción de mediadores que amortiguan la respuesta inflamatoria innata, y la expresión de receptores señuelo para citocinas y quimiocinas inflamatorias. Además, varias moléculas secretadas por helmintos modifican la diferenciación de células T; suelen estimular la generación de células T reguladoras productoras de IL-10 a expensas de células efectoras. Esto puede comprender la regulación descendente de la producción de IL-12 por células dendríticas por medio de interferencia con la señalización de TLR, o estimulación de la producción de citocinas inhibidoras como IL-10 y TGF-β. El efecto general de estos procesos es equilibrar la producción y el potencial inflamatorio de citocinas como IFN-γ y TNF-α. Las células T reguladoras intentan modular las respuestas de T_H1 y de T_H2, lo que produce un estado de infección persistente en ausencia de daño grave del hospedador.

Tales procesos inmunitarios que se contraponen operan de manera simultánea en muchas infecciones parasitarias, más bien como se mencionó en la respuesta a bacterias comensales, pero a un grado más exagerado. Esto puede originar un intestino que parece muy inflamado pero que puede retener cierta función fisiológica, a pesar de albergar grandes cantidades de parásitos multicelulares vivos.

11-17 Otros parásitos eucarióticos desencadenan inmunidad protectora y enfermedad en el intestino

El sistema inmunitario intestinal tiene que combatir a diversos parásitos eucarióticos unicelulares, principalmente protozoarios como *Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum* y *Toxoplasma gondii. Giardia lamblia* es un microorganismo transmitido por agua, no invasor, difundido, que es una causa importante de inflamación intestinal. La inmunidad protectora contra *G. lamblia* se relaciona con la producción de anticuerpos locales e infiltración de la mucosa por células T efectoras, incluso linfocitos intraepiteliales, pero la inmunidad puede ser ineficiente, lo que da pie a enfermedad crónica. *C. parvum* y *T. gondii* normalmente son infecciones oportunistas; predominan en personas con deficiencias inmunitarias, como sida. Son agentes patógenos intracelulares cuya eliminación requiere células T_H1 CD4 y T CD8. La infección crónica se relaciona con enfermedad notoria causada por producción excesiva de IFN-γ y TNF-α por células T y macrófagos, respectivamente.

11-18 Las células dendríticas en superficies mucosas favorecen la inducción de tolerancia en condiciones fisiológicas, y mantienen la presencia de inflamación fisiológica

En secciones previas se describió la forma en que el sistema inmunitario en el intestino normal y en otras superficies mucosas se desvía para evitar respuestas inmunitarias activas contra casi todos los antígenos encontrados. No obstante, los antígenos aún se reconocen, y cuando es necesario se generan respuestas inmunitarias protectoras contra los patógenos. ¿De qué manera estas necesidades que al parecer se contraponen pueden satisfacerse sin comprometer la salud del hospedador? La respuesta parece yacer en las interacciones entre células dendríticas locales y factores en el microambiente de la mucosa (fig. 11-24). Las células dendríticas vigilan en forma constante la superficie mucosa, obteniendo muestras de antígeno y transportándolo hacia las áreas de células T del GALT. Esta producción alta de células dendríticas dentro y fuera de la mucosa es constitutiva, y no depende de la presencia de agentes patógenos o de otros estímulos inflamatorios.

Experimentos recientes muestran que las células dendríticas en las placas de Peyer y la *lamina propria* producen IL-10 más que citocinas proinflamatorias como IL-12, y en circunstancias normales el resultado habitual de la presentación de antígenos a células T por tales células dendríticas es la inducción de tolerancia, o de respuestas de IgA locales, o ambas. Como se comentó, esta conducta quiescente de las células dendríticas no es simplemente una respuesta por defecto a la falta de señales proinflamatorias, sino que parece ser mantenida de modo activo por factores en el ambiente local. Éstos incluyen TSLP y TGF-β liberado por células epiteliales, así como mediadores como PGE_2 liberados por células del estroma. Como resultado, las células dendríticas que han adquirido antígeno a partir de la luz intestinal aún pueden migrar hacia el ganglio linfático mesentérico de drenaje, pero carecen de las moléculas coestimuladoras necesarias para activar células T indiferenciadas cuando llegan (fig. 11-24). Las células dendríticas intestinales de esta clase pueden producir mediadores como IL-10 que favorecen de manera directa el desarrollo de células T reguladoras. Además, retienen la capacidad para inducir moléculas de dirección hacia el intestino sobre células T, lo que asegura que cualquier consecuencia funcional se restringe a la mucosa.

Por fortuna para la salud, este microambiente inhibidor en forma predominante puede modificarse por la presencia de agentes patógenos invasores o de adyuvantes, lo que permite que las células dendríticas se activen por completo y que se induzca inmunidad productiva cuando sea necesaria (fig. 11-24). La capacidad de las células dendríticas de la mucosa para modificar su conducta con rapidez y con sensibilidad alta probablemente refleja el hecho de que incluso en ausencia de infección manifiesta, es probable que los componentes inflamatorios y reguladores de la respuesta inmunitaria estén operando de modo simultáneo en la mucosa. El término **inflamación fisiológica** se utiliza para describir el aspecto del intestino normal, que contiene grandes cantidades de linfocitos y otras células que normalmente se relacionan con inflamación crónica y por lo general no se presentan en otros órganos en ausencia de enfermedad. Esta “inflamación” es impulsada de manera principal por la presencia de bacterias comensales y en menor grado por antígenos alimentarios, y es esencial para la función normal del intestino y del sistema inmunitario de las mucosas. Asimismo, asegura que las células dendríticas siempre se encuentren en un estado de preparación alta para responder de manera apropiada a cambios en su ambiente local.

Además de combatir la infección, estas interacciones reguladoras quizá hayan tenido una influencia más amplia en la evolución del intestino y del sistema inmunitario, y son uno de los factores que fundamentan la hipótesis de la higiene (sección 13-4). De acuerdo con esta idea, el sistema inmunitario de seres humanos ha evolucionado ante exposición continua a helmintos intestinales, cuyos productos inmunomoduladores han ayudado a condicionar la polarización de respuestas a otros antígenos extraños. Con la limpieza cada vez mayor del ambiente de seres humanos en ciertas regiones, el sistema inmunitario ya no queda expuesto a dicha influencia durante el periodo temprano crucial de la vida, lo que permite que se desarrollen sin control reacciones de hipersensibilidad de todo tipo contra autoantígenos y materiales ambientales inocuos.

Resumen

El sistema inmunitario en la mucosa tiene que distinguir entre patógenos potenciales y antígenos inocuos, y generar fuertes respuestas efectoras a patógenos pero permanecer sin respuesta a alimentos y comensales. Los microorganismos patógenos, como las bacterias entéricas, utilizan varias estrategias para invadir, y a menudo aprovechan los mecanismos de captación de antígeno e inflamatorios del hospedador, y modulan diferentes componentes de la respuesta inmunitaria. La fuerte reacción inmunitaria que desencadenan normalmente da por resultado la eliminación de la infección. En cambio, las proteínas alimentarias inducen una forma activa de tolerancia inmunitaria, que puede estar mediada por células T reguladoras que producen IL-10, o TGF-β, o ambos. El reconocimiento inmunitario de bacterias comensales está restringido por completo al sistema inmunitario de mucosas, puesto que son presentadas a células T por células dendríticas que migran desde la pared del intestino y se alojan en el ganglio linfático mesentérico de drenaje. Esto asegura ignorancia sistémica pero tolerancia activa de mucosa, y la producción de anticuerpos IgA locales que restringen la colonización por los microorganismos. Dado que las bacterias comensales generan muchos efectos beneficiosos para el hospedador, sus procesos inmunorreguladores tienen importancia para permitir que las bacterias vivan en coexistencia pacífica con el sistema inmunitario.

Otra fuente de antígeno intestinal son los helmintos intestinales, que a menudo producen infecciones crónicas, debido en parte a que causan varios factores que pueden modular el sistema inmunitario del hospedador. La respuesta protectora dominante contra helmintos está mediada por T_H2, con la participación de células cebadas y eosinófilos, y la producción de TNF-α. Esa respuesta también puede dañar al intestino, y el sistema inmunitario mantiene un equilibrio entre inmunidad protectora e inmunopatología. La ausencia de factores inmunomoduladores derivados de helmintos tal vez contribuya al incremento de la incidencia de enfermedades alérgicas e inflamatorias en países desarrollados.

El factor clave que decide entre la generación de inmunidad protectora y tolerancia inmunitaria en la mucosa del intestino es el estado de activación de las células dendríticas locales. El estado por defecto consta de células dendríticas quiescentes que carecen de expresión completa de moléculas coestimuladoras pero que pueden presentar antígenos a células T y, de este modo, polarizar la respuesta de estas últimas hacia la diferenciación de células T reguladoras que buscan el intestino. Las células dendríticas aún pueden mostrar respuesta completa a microorganismos invasores y señales inflamatorias cuando se requiere, lo que permite la preparación de células T hacia estado efector. Cuando los procesos reguladores normales se alteran, pueden ocurrir enfermedades inflamatorias. Como consecuencia de estas necesidades de la respuesta inmunitaria que compiten, pero que interactúan, en circunstancias normales el intestino tiene el aspecto de inflamación fisiológica, que ayuda a mantener la función normal de éste y del sistema inmunitario.

Resumen del capítulo 11

El sistema inmunitario de mucosas es un aparato grande y complejo que es crucial en la salud, no sólo al proteger órganos vitales desde el punto de vista fisiológico, sino también al ayudar a regular el tono de todo el sistema inmunitario y prevenir enfermedad. Los órganos linfoides periféricos en los cuales se enfoca la mayoría de los inmunólogos quizá sean una especialización reciente de una plantilla original que evolucionó en tejidos de mucosas. Las superficies mucosas del organismo son muy vulnerables a infección, y poseen una gama compleja de mecanismos de inmunidad innatos y adaptativos. El sistema inmunitario adaptativo de los tejidos linfoides relacionados con la mucosa difiere en varios aspectos del que se observa en el resto del sistema linfoide periférico: la yuxtaposición inmediata de epitelio de mucosa y tejido linfoide; el tejido linfoide difuso, así como órganos linfoides más organizados; mecanismos de captación de antígeno especializados; el predominio de linfocitos activados/de memoria incluso en ausencia de infección; la producción de IgA secretoria polimérica como el anticuerpo predominante, y la regulación descendente de las respuestas inmunitarias a antígenos inocuos, como antígenos alimentarios y microorganismos comensales. En circunstancias normales es imposible detectar respuesta inmunitaria sistémica a estos antígenos. En cambio, los microorganismos patógenos inducen fuertes respuestas protectoras. El factor clave en la decisión entre tolerancia y la aparición de potentes respuestas inmunitarias adaptativas es el contexto en el cual el antígeno es presentado a linfocitos T en el sistema inmunitario de mucosas. Cuando no hay inflamación, la presentación de antígeno a células T por células presentadoras de antígeno ocurre en ausencia de coestimulación completa, lo que tiende a inducir la diferenciación de células T reguladoras. Por el contrario, los microorganismos patógenos que cruzan la mucosa inducen una respuesta inflamatoria en los tejidos, lo que estimula la maduración de células presentadoras de antígeno y su expresión de moléculas coestimuladoras; ello favorece una respuesta de células T protectora.

Preguntas

11-1 *Describa los procesos que permiten que una célula T CD4 específica sea cebada contra antígeno en el intestino, y comente cómo las células T efectoras resultantes pueden regresar a la superficie intestinal.*

11-2 *Comente de qué manera los anticuerpos IgA tienen acceso a la luz del intestino, y esboce cómo estos anticuerpos podrían contribuir a la defensa contra la infección.*

11-3 *¿Qué poblaciones de linfocitos T se encuentran en la mucosa intestinal, y qué funciones desempeñan en la defensa del hospedador?*

11-4 *Compare la respuesta del hospedador a bacterias comensales e invasoras en el intestino, e indique las consecuencias inmunitarias de estos diferentes efectos.*

11-5 *El ser humano está expuesto a antígenos extraños en grandes cantidades en los alimentos. a) ¿Por qué no monta respuestas inmunitarias eficaces contra estos antígenos alimentarios? b) ¿De qué modo el sistema inmunitario distingue entre antígenos alimentarios y antígenos que son en potencia perjudiciales?*

11-6 *Describa de qué manera diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria del hospedador pueden producir inmunidad protectora o dañar tejidos durante infección por un gusano intestinal.*

Referencias generales

Brandtzaeg, P., Farstad, I.N., Johansen, F.E., Morton, H.C., Norderhaug, I.N., and Yamanaka, T.: **The B-cell system of human mucosae and exocrine glands.** *Immunol. Rev.* 1999, **171**:45–87.

MacDonald, T.T.: **The mucosal immune system.** *Parasite Immunol.* 2003, **25**:235–246.

Mowat, A.M.: **Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:331–341.

Referencias de sección

11-1 El sistema inmunitario de las mucosas protege las superficies internas del cuerpo

Bienenstock, J., and McDermott, M.R.: **Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:22–31.

Hooper, L.V., and Gordon, J.I.: **Commensal host-bacterial relationships in the gut.** *Science* 2001, **292**:1115–1118.

Kiyono, H., and Fukuyama, S.: **NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:699–710.

The World Health Report: World Health Organization, Geneva, 2004.

Wira, C.R., Fahey, J.V., Sentman, C.L., Pioli, P.A., and Shen, L.: **Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:306–335.

11-2 El sistema inmunitario de las mucosas quizá sea el sistema inmunitario original de vertebrados

Cheroutre, H.: **Starting at the beginning: new perspectives on the biology of mucosal T cells.** *Annu. Rev. Immunol.* 2004, **22**:217–246.

Fagarasan, S.: **Intestinal IgA synthesis: a primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **308**:137–153.

Matsunaga, T., and Rahman, A.: **In search of the origin of the thymus: the thymus and GALT may be evolutionarily related.** *Scand. J. Immunol.* 2001, **53**:1–6.

11-3 El sistema linfoide relacionado con la mucosa se localiza en compartimientos definidos en el intestino

Brandtzaeg, P., and Pabst, R.: **Let's go mucosal: communication on slippery ground.** *Trends Immunol.* 2004, **25**:570–577.

Fagarasan, S., and Honjo, T.: **Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces.** *Curr. Opin. Immunol.* 2004, **16**:277–283.

Finke, D., and Meier, D.: **Molecular networks orchestrating GALT development.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **308**:19–57.

Kraal, G., Samsom, J.N., and Mebius, R.E.: **The importance of regional lymph nodes for mucosal tolerance.** *Immunol. Rev.* 2006, **213**:119–130.

Mowat, A.M., and Viney, J.L.: **The anatomical basis of intestinal immunity.** *Immunol. Rev.* 1997, **156**:145–166.

Newberry, R.D., and Lorenz, R.G.: **Organizing a mucosal defense.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:6–21.

Pabst, O., Herbrand, H., Worbs, T., Friedrichsen, M., Yan, S., Hoffmann, M.W., Korner, H., Bernhardt, G., Pabst, R., and Forster, R.: **Cryptopatches and isolated lymphoid follicles: dynamic lymphoid tissues dispensable for the generation of intraepithelial lymphocytes.** *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:98–107.

11-4 El intestino tiene rutas y mecanismos distintivos de captación de antígenos

Chieppa, M., Rescigno, M., Huang, A.Y., and Germain, R.N.: **Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:2841–2852.

Chirdo, F.G., Millington, O.R., Beacock-Sharp, H., and Mowat, A.M.: **Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria.** *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:1831–1840.

Jang, M.H., Kweon, M.N., Iwatani, K., Yamamoto, M., Terahara, K., Sasakawa, C., Suzuki, T., Nochi, T., Yokota, Y., Rennert, P.D., *et al.*: **Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004, **101**:6110–6115.

Jang, M.H., Sougawa, N., Tanaka, T., Hirata, T., Hiroi, T., Tohya, K., Guo, Z., Umemoto, E., Ebisuno, Y., Yang, B.G., *et al.*: **CCR7 is critically important for migration of dendritic cells in intestinal lamina propria to mesenteric lymph nodes.** *J. Immunol.* 2006, **176**:803–810.

Mach, J., Hshieh, T., Hsieh, D., Grubbs, N., and Chervonsky A.: **Development of intestinal M cells.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:177–189.

Neutra, M.R., Mantis, N.J., and Kraehenbuhl, J.P.: **Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1004–1009.

Niess, J.H., Brand, S., Gu, X., Landsman, L., Jung, S., McCormick, B.A., Vyas, J.M., Boes, M., Ploegh, H.L., Fox, J.G., *et al.*: **CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance.** *Science* 2005, **307**:254–258.

Rescigno, M., Urbano, M., Valzasina, B., Francolini, M., Rotta, G., Bonasio, R., Granucci, F., Kraehenbuhl, J.P., and Ricciardi-Castagnoli, P.: **Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:361–367.

Salazar-Gonzalez, R.M., Niess, J.H., Zammit, D.J., Ravindran, R., Srinivasan, A., Maxwell, J.R., Stoklasek, T., Yadav, R., Williams, I.R., Gu, X., *et al.*: **CCR6-mediated dendritic cell activation of pathogen-specific T cells in Peyer's patches.** *Immunity* 2006, **24**:623–632.

Shreedhar, V.K., Kelsall, B.L., and Neutra, M.R.: **Cholera toxin induces migration of dendritic cells from the subepithelial dome region to T- and B-cell areas of Peyer's patches.** *Infect. Immun.* 2003, **71**:504–509.

Zhao, X., Sato, A., Dela Cruz, C.S., Linehan, M., Luegering, A., Kucharzik, T., Shirakawa, A.K., Marquez, G., Farber, J.M., Williams, I., *et al.*: **CCL9 is secreted by the follicle-associated epithelium and recruits dome region Peyer's patch CD11b+ dendritic cells.** *J. Immunol.* 2003, **171**:2797–2803.

11-5 El sistema inmunitario de las mucosas contiene grandes cantidades de linfocitos efectores, incluso en ausencia de enfermedad

Agace, W.W., Roberts, A.I., Wu, L., Greineder, C., Ebert, E.C., and Parker, C.M.: **Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:819–826.

Brandtzaeg, P., and Johansen, F.E.: **Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:32–63.

11-6 La circulación de linfocitos dentro del sistema inmunitario de mucosas está controlado por moléculas de adhesión específicas para tejido y receptores de quimiocina

Iwata, M., Hirakiyama, A., Eshima, Y., Kagechika, H., Kato, C., and Song, S.Y.: **Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells.** *Immunity* 2004, **21**:527–538.

Johansen, F.E., Baekkevold, E.S., Carlsen, H.S., Farstad, I.N., Soler, D., and Brandtzaeg, P.: **Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils.** *Blood* 2005, **106**:593–600.

Johansson-Lindbom, B., and Agace, W.W.: **Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa.** *Immunol. Rev.* 2007, **215**:226–242.

Kunkel, E.J., and Butcher, E.C.: **Plasma-cell homing.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:822–829.

Mora, J.R., Bono, M.R., Manjunath, N., Weninger, W., Cavanagh, L.L., Rosemblatt, M., and Von Andrian, U.H.: **Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells.** *Nature* 2003, **424**:88–93.

Mora, J.R., Iwata, M., Eksteen, B., Song, S.Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K.L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., *et al.*: **Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells.** Science 2006, **314**:1157–1160.

Salmi, M., and Jalkanen, S.: **Lymphocyte homing to the gut: attraction, adhesion, and commitment.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:100–113.

11-7 La preparación de linfocitos en un tejido mucoso puede inducir inmunidad protetora en otras superficies mucosas

Holmgren, J., and Czerkinsky, C.: **Mucosal immunity and vaccines.** *Nat. Med.* 2005, **11**:S45–S53.

Johansen, F.E., Baekkevold, E.S., Carlsen, H.S., Farstad, I.N., Soler, D., and Brandtzaeg, P.: **Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils.** *Blood* 2005, **106**:593–600.

11-8 La IgA secretoria es la clase de anticuerpo relacionada con el sistema inmunitario de las mucosas

Corthesy, B.: **Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis?** *J. Immunol.* 2007, **178**: 27–32.

Fagarasan, S.: **Intestinal IgA synthesis: a primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, **308**:137–153.

Fagarasan, S., and Honjo, T.: **Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces.** *Curr. Opin Immunol.* 2004, **16**:277–283.

Favre, L., Spertini, F., and Corthesy, B.: **Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses.** *J. Immunol.* 2005, **175**:2793–2800.

Johansen, F.E., and Brandtzaeg, P.: **Transcriptional regulation of the mucosal IgA system.** *Trends Immunol.* 2004, **25**:150–157.

Macpherson, A.J., Gatto, D., Sainsbury, E., Harriman, G.R., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria.** *Science* 2000, **288**:2222–2226.

Mora, J.R., Iwata, M., Eksteen, B., Song, S.Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K.L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., *et al.* **Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells.** *Science* 2006, **314**:1157–1160.

11-9 La deficiencia de IgA es frecuente en seres humanos, pero puede superarse por medio de IgM secretoria

Cunningham-Rundles, C.: **Physiology of IgA and IgA deficiency.** *J. Clin. Immunol.* 2001, **21**:303–309.

Johansen, F.E., Pekna, M., Norderhaug, I.N., Haneberg, B., Hietala, M.A., Krajci, P., Betsholtz, C., and Brandtzaeg, P.: **Absence of epithelial immunoglobulin A transport, with increased mucosal leakiness, in polymeric immunoglobulin receptor/secretory component-deficient mice.** *J. Exp. Med.* 1999, **190**:915–922.

11-10 El sistema inmunitario de mucosas contiene linfocitos T poco comunes

Agace, W.W., Roberts, A.I., Wu, L., Greineder, C., Ebert, E.C., and Parker, C.M.: **Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation.** *Eur. J. Immunol.* 2000, **30**:819–826.

Bendelac, A., Bonneville, M., and Kearney, J.F. **Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:177–186.

Cheroutre, H.: **IELs: enforcing law and order in the court of the intestinal epithelium.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:114–131.

Eberl, G., and Littman, D.R.: **Thymic origin of intestinal $\alpha\beta$ T cells revealed by fate mapping of RORγt$^+$ cells.** *Science* 2004, **305**:248–251.

Guy-Grand, D., Azogui, O., Celli, S., Darche, S., Nussenzweig, M.C., Kourilsky, P., and Vassalli, P.: **Extrathymic T cell lymphopoiesis: ontogeny and contribution to gut intraepithelial lymphocytes in athymic and euthymic mice.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:333–341.

Lefrancois, L., and Puddington, L.: **Intestinal and pulmonary mucosal T cells: local heroes fight to maintain the status quo.** *Annu. Rev. Immunol.* 2006, **24**:681–704.

Leishman, A.J., Gapin, L., Capone, M., Palmer, E., MacDonald, H.R., Kronenberg, M., and Cheroutre, H.: **Precursors of functional MHC class I- or class II-restricted CD8$\alpha\alpha^+$ T cells are positively selected in the thymus by agonist self-peptides.** *Immunity* 2002, **16**:355–364.

Makita, S., Kanai, T., Oshima, S., Uraushihara, K., Totsuka, T., Sawada, T., Nakamura, T., Koganei, K., Fukushima, T., and Watanabe, M.: **CD4$^+$CD25^{bright} T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells.** *J. Immunol.* 2004, **173**:3119–3130.

Pabst, O., Herbrand, H., Worbs, T., Friedrichsen, M., Yan, S., Hoffmann, M.W., Korner, H., Bernhardt, G., Pabst, R., and Forster, R.: **Cryptopatches and isolated lymphoid follicles: dynamic lymphoid tissues dispensable for the generation of intraepithelial lymphocytes.** *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:98–107.

Staton, T.L., Habtezion, A., Winslow, M.M., Sato, T., Love, P.E., and Butcher, E.C.: **CD8$^+$ recent thymic emigrants home to and efficiently repopulate the small intestine epithelium.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:482–488.

11-11 Los agentes patógenos entéricos causan una respuesta inflamatoria local, y la aparición de inmunidad protectora

Cario, E.: **Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2.** *Gut* 2005, **54**:1182–1193.

Fritz, J.H., Ferrero, R.L., Philpott, D.J., and Girardin, S.E.: **Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:1250–1257.

Gewirtz, A.T., Navas, T.A., Lyons, S., Godowski, P.J., and Madara, J.L.: **Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression.** *J. Immunol.* 2001, **167**:1882–1885.

Girardin, S.E., Travassos, L.H., Herve, M., Blanot, D., Boneca, I.G., Philpott, D.J., Sansonetti, P.J., and Mengin-Lecreulx, D.: **Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nod1 and Nod2.** *J. Biol. Chem.* 2003, **278**:41702–41708.

Holmes, K.V., Tresnan, D.B., and Zelus, B.D.: **Virus–receptor interactions in the enteric tract. Virus–receptor interactions.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997, **412**:125–133.

Masumoto, J., Yang, K., Varambally, S., Hasegawa, M., Tomlins, S.A., Qiu, S., Fujimoto, Y., Kawasaki, A., Foster, S.J., Horie, Y., *et al.*: **Nod1 acts as an intracellular receptor to stimulate chemokine production and neutrophil recruitment in vivo.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:203–213.

Mumy, K.L., and McCormick, B.A.: **Events at the host–microbial interface of the gastrointestinal tract. II. Role of the intestinal epithelium in pathogen-induced inflammation.** *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005, **288**: G854–G859.

Pothoulakis, C., and LaMont, J.T.: **Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. II. The integrated response of the intestine to *Clostridium difficile* toxins.** *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001, **280**:G178–G183.

Salazar-Gonzalez, R.M., Niess, J.H., Zammit, D.J., Ravindran, R., Srinivasan, A., Maxwell, J.R., Stoklasek, T., Yadav, R., Williams, I.R., Gu, X., *et al.*: **CCR6-mediated dendritic cell activation of pathogen-specific T cells in Peyer's patches.** *Immunity* 2006, **24**:623–632.

Sansonetti, P.J.: **War and peace at mucosal surfaces.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:953–964.

Selsted, M.E., and Ouellette, A.J.: **Mammalian defensins in the antimicrobial immune response.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:551–657.

Uematsu, S., Jang, M.H., Chevrier, N., Guo, Z., Kumagai, Y., Yamamoto, M., Kato, H., Sougawa, N., Matsui, H., Kuwata, H., *et al.*: **Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c+ lamina propria cells.** *Nat. Immunol.* 2006, **7**:868–874.

11-12 El resultado de la infección por agentes patógenos intestinales es determinado por una compleja interrelación entre el microorganismo y la respuesta inmunitaria del hospedador

Cornelis, G.R.: **The *Yersinia* Ysc-Yop 'type III' weaponry.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002, **3**:742–752.

Cossart, P., and Sansonetti, P.J.: **Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens.** *Science* 2004, **304**:242–248.

Owen, R.: **Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches—a personal and historical perspective.** *Semin. Immunol.* 1999, **11**:1–7.

Sansonetti, P.J.: **War and peace at mucosal surfaces.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:953–964.

Sansonetti, P.J., and Di Santo, J.P.: **Debugging how bacteria manipulate the immune response.** *Immunity* 2007, **26**:149–161.

11-13 El sistema inmunitario de las mucosas debe mantener un equilibrio entre inmunidad protectora y homeostasis para un gran número de antígenos extraños diferentes

Iweala, O.I., and Nagler, C.R.: **Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora.** *Immunol. Rev.* 2006, **213**:82–100.

Kraal, G., Samsom, J.N., and Mebius, R.E.: **The importance of regional lymph nodes for mucosal tolerance.** *Immunol. Rev.* 2006, **213**:119–130.

Macdonald, T.T., and Monteleone, G.: **Immunity, inflammation, and allergy in the gut.** *Science* 2005, **307**:1920–1925.

Strobel, S., and Mowat, A.M.: **Oral tolerance and allergic responses to food proteins.** *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006, **6**:207–213.

Sun, J.B., Raghavan, S., Sjoling, A., Lundin, S., and Holmgren, J.: **Oral tolerance induction with antigen conjugated to cholera toxin B subunit generates both Foxp3+CD25+ and Foxp3–CD25– CD4+ regulatory T cells.** *J. Immunol.* 2006, **177**:7634–7644.

Worbs, T., Bode, U., Yan, S., Hoffmann, M.W., Hintzen, G., Bernhardt, G., Forster, R., and Pabst, O.: **Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:519–527.

11-14 El intestino sano contiene grandes cantidades de bacterias, pero no genera inmunidad productiva contra ellas

Araki, A., Kanai, T., Ishikura, T., Makita, S., Uraushihara, K., Iiyama, R., Totsuka, T., Takeda, K., Akira, S., and Watanabe, M.: **MyD88-deficient mice develop severe intestinal inflammation in dextran sodium sulfate colitis.** *J. Gastroenterol.* 2005, **40**:16–23.

Backhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L., Peterson, D.A., and Gordon, J.I.: **Host–bacterial mutualism in the human intestine.** *Science* 2005, **307**:1915–1920.

Gad, M., Pedersen, A.E., Kristensen, N.N., and Claesson, M.H.: **Demonstration of strong enterobacterial reactivity of CD4+CD25– T cells from conventional and germ-free mice which is counter-regulated by CD4+CD25+ T cells.** *Eur. J. Immunol.* 2004, **34**:695–704.

Hooper, L.V.: **Bacterial contributions to mammalian gut development.** *Trends Microbiol.* 2004, **12**:129–134.

Kelly, D., Campbell, J.I., King, T.P., Grant, G., Jansson, E.A., Coutts, A.G., Pettersson, S., and Conway, S.: **Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA.** *Nat. Immunol.* 2004, **5**:104–112.

Lee, J., Mo, J.H., Katakura, K., Alkalay, I., Rucker, A.N., Liu, Y.T., Lee, H.K., Shen, C., Cojocaru, G., Shenouda, S., *et al.*: **Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells.** *Nat. Cell Biol.* 2006, **8**:1327–1336.

Lotz, M., Gutle, D., Walther, S., Menard, S., Bogdan, C., and Hornef, M.W.: **Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:973–984.

Macpherson, A.J., and Uhr, T.: **Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria.** *Science* 2004, **303**:1662–1665.

Mueller, C., and Macpherson, A.J.: **Layers of mutualism with commensal bacteria protect us from intestinal inflammation.** *Gut* 2006, **55**:276–284.

Neish, A.S., Gewirtz, A.T., Zeng, H., Young, A.N., Hobert, M.E., Karmali, V., Rao, A.S., and Madara, J.L.: **Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IκB-α ubiquitination.** *Science* 2000, **289**:1560–1563.

Rakoff-Nahoum, S., Hao, L., and Medzhitov, R.: **Role of toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis.** *Immunity* 2006, **25**:319–329.

Sansonetti, P.J.: **War and peace at mucosal surfaces.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:953–964.

Tien, M.T., Girardin, S.E., Regnault, B., Le Bourhis, L., Dillies, M.A., Coppee, J. Y., Bourdet-Sicard, R., Sansonetti, P.J., and Pedron, T.: **Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella*-infected human intestinal epithelial cells.** *J. Immunol.* 2006, **176**:1228–1237.

Wang, Q., McLoughlin, R.M., Cobb, B.A., Charrel-Dennis, M., Zaleski, K.J., Golenbock, D., Tzianabos, A.O., and Kasper, D.L.: **A bacterial carbohydrate links innate and adaptive responses through Toll-like receptor 2.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:2853–2863.

11-15 Las respuestas inmunitarias planas a bacterias comensales desencadenan enfermedad intestinal

Elson, C.O., Cong, Y., McCracken, V.J., Dimmitt, R.A., Lorenz, R.G., and Weaver, C.T.: **Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:260–276.

Kullberg, M.C., Jankovic, D., Feng, C.G., Hue, S., Gorelick, P.L., McKenzie, B.S., Cua, D.J., Powrie, F., Cheever, A.W., Maloy, K.J., *et al.*: **IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:2485–2494.

Lodes, M.J., Cong, Y., Elson, C.O., Mohamath, R., Landers, C.J., Targan, S.R., Fort, M., and Hershberg, R.M.: **Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn's disease.** *J. Clin. Invest.* 2004, **113**:1296–1306.

Macdonald, T.T., and Monteleone, G.: **Immunity, inflammation, and allergy in the gut.** *Science* 2005, **307**:1920–1925.

Rescigno, M., and Nieuwenhuis, E.E.: **The role of altered microbial signaling via mutant NODs in intestinal inflammation.** *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007, **23**:21–26.

11-16 Los helmintos intestinales desencadenan fuertes respuestas inmunitarias mediadas por T$_H$2

Cliffe, L.J., and Grencis, R.K.: **The *Trichuris muris* system: a paradigm of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection.** *Adv. Parasitol.* 2004, **57**:255–307.

Cliffe, L.J., Humphreys, N.E., Lane, T.E., Potten, C.S., Booth, C., and Grencis, R.K.: **Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion.** *Science* 2005, **308**:1463–1465.

Dixon, H., Blanchard, C., Deschoolmeester, M.L., Yuill, N.C., Christie, J.W., Rothenberg, M.E., and Else, K.J.: **The role of Th2 cytokines, chemokines and parasite products in eosinophil recruitment to the gastrointestinal mucosa during helminth infection.** *Eur. J. Immunol.* 2006, **36**:1753–1763.

Lawrence, C.E., Paterson, Y.Y., Wright, S.H., Knight, P.A., and Miller, H.R.: **Mouse mast cell protease-1 is required for the enteropathy induced by gastrointestinal helminth infection in the mouse.** *Gastroenterology* 2004, **127**:155–165.

Maizels, R.M., and Yazdanbakhsh, M.: **Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:733–744.

Specht, S., Saeftel, M., Arndt, M., Endl, E., Dubben, B., Lee, N.A., Lee, J.J., and Hoerauf, A.: **Lack of eosinophil peroxidase or major basic protein impairs defense against murine filarial infection.** *Infect. Immun.* 2006, **74**:5236–5243.

Vliagoftis, H., and Befus, A.D.: **Rapidly changing perspectives about mast cells at mucosal surfaces.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:190–203.

Voehringer, D., Shinkai, K., and Locksley, R.M.: **Type 2 immunity reflects orchestrated recruitment of cells committed to IL-4 production.** *Immunity* 2004, **20**:267–277.

Zaiss, D.M., Yang, L., Shah, P.R., Kobie, J.J., Urban, J.F., and Mosmann, T.R.: **Amphiregulin, a T$_H$2 cytokine enhancing resistance to nematodes.** *Science* 2006, **314**:1746.

11-17 Otros parásitos eucarióticos desencadenan inmunidad protectora y enfermedad en el intestino

Buzoni-Gatel, D., Schulthess, J., Menard, L.C., and Kasper, L.H.: **Mucosal defences against orally acquired protozoan parasites, emphasis on *Toxoplasma gondii* infections.** *Cell. Microbiol.* 2006, **8**:535–544.

Dalton, J.E., Cruickshank, S.M., Egan, C.E., Mears, R., Newton, D.J., Andrew, E.M., Lawrence, B., Howell, G., Else, K.J., Gubbels, M.J., *et al.*: **Intraepithelial $\gamma\delta^+$ lymphocytes maintain the integrity of intestinal epithelial tight junctions in response to infection.** *Gastroenterology* 2006, **131**:818–829.

Eckmann, L.: **Mucosal defences against *Giardia*.** *Parasite Immunol.* 2003, **25**:259–270.

11-18 Las células dendríticas en superficies mucosas favorecen la inducción de tolerancia en condiciones fisiológicas, y mantienen la presencia de inflamación fisiológica

Annacker, O., Coombes, J.L., Malmstrom, V., Uhlig, H.H., Bourne, T., Johansson-Lindbom, B., Agace, W.W., Parker, C.M., and Powrie, F.: **Essential role for CD103 in the T cell-mediated regulation of experimental colitis.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1051–1061.

Chirdo, F.G., Millington, O.R., Beacock-Sharp, H., and Mowat, A.M.: **Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria.** *Eur. J. Immunol.* 2005, **35**:1831–1840.

Dunne, D.W., and Cooke, A.: **A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:420–426.

Kelsall, B.L., and Leon, F.: **Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel disease.** *Immunol. Rev.* 2005, **206**:132–148.

Maizels, R.M., and Yazdanbakhsh, M.: **Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:733–744.

Milling, S.W., Yrlid, U., Jenkins, C., Richards, C.M., Williams, N.A., and MacPherson, G.: **Regulation of intestinal immunity: effects of the oral adjuvant *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin on migrating dendritic cells.** *Eur. J. Immunol.* 2007, **37**:87–99.

Rescigno, M.: **CCR6$^+$ dendritic cells: the gut tactical-response unit.** *Immunity* 2006, **24**:508–510.

Rimoldi, M., Chieppa, M., Salucci, V., Avogadri, F., Sonzogni, A., Sampietro, G.M., Nespoli, A., Viale, G., Allavena, P., and Rescigno, M.: **Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:507–514.

Sato, A., Hashiguchi, M., Toda, E., Iwasaki, A., Hachimura, S., and Kaminogawa, S.: **CD11b+ Peyer's patch dendritic cells secrete IL-6 and induce IgA secretion from naive B cells.** *J. Immunol.* 2003, **171**:3684–3690.

Zaph, C., Troy, A.E., Taylor, B.C., Berman-Booty, L.D., Guild, K.J., Du, Y., Yost, E. A., Gruber, A.D., May, M.J., Greten, F.R., *et al.*: **Epithelial-cell-intrinsic IKK-β expression regulates intestinal immune homeostasis.** *Nature* 2007, **446**, 552–556.

PARTE V

El sistema inmunitario en salud y enfermedad

Capítulo 12 Fallas de los mecanismos de defensa del hospedador
- Evasión y alteración de defensas inmunitarias
- Enfermedades por inmunodeficiencia
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

Capítulo 13 Alergia e hipersensibilidad
- Sensibilización y producción de IgE
- Mecanismos efectores en las reacciones alérgicas
- Enfermedades por hipersensibilidad

Capítulo 14 Autoinmunidad y trasplante
- Generación e interrupción de la autotolerancia
- Enfermedades autoinmunitarias y mecanismos patógenos
- Fundamento genético y ambiental de la autoinmunidad
- Respuestas a los aloantígenos y rechazo de trasplantes

Capítulo 15 Manipulación de la respuesta inmunitaria
- Regulación extrínseca de las respuestas inmunitarias adversas
- Utilización de la respuesta inmunitaria para atacar tumores
- Manipulación de la respuesta inmunitaria para atacar infecciones

Fallas de los mecanismos de defensa del hospedador

12

Durante la evolución normal de una infección, el agente infeccioso primero desencadena una respuesta inmunitaria innata que causa síntomas. Los antígenos extraños del agente infeccioso, aumentados por señales de la respuesta inmunitaria innata, después inducen una respuesta inmunitaria adaptativa que elimina la infección y establece un estado de inmunidad protectora. Sin embargo, no siempre sucede esto, y en este capítulo se revisan tres circunstancias en las cuales hay fallas de la defensa del hospedador contra patógenos: la evitación o alteración de una respuesta inmunitaria normal por el patógeno; fallas hereditarias de las defensas inmunitarias por defectos genéticos, y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), una susceptibilidad generalizada a la infección que en sí se debe al fracaso del hospedador para controlar y eliminar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Para propagarse, un patógeno se debe replicar en el hospedador infectado y diseminarse hacia nuevos hospedadores. Los patógenos deben crecer sin activar una respuesta inmunitaria demasiado intensa, pero no deben matar al hospedador con demasiada rapidez. Los patógenos más exitosos persisten porque no desencadenan una respuesta inmunitaria o porque la evaden una vez que ha ocurrido. En el transcurso de millones de años de coevolución con sus hospedadores, los patógenos desarrollaron diversas estrategias para evitar la destrucción por el sistema inmunitario, y éstas se revisan en la primera parte del presente capítulo.

En la segunda parte se abordan las **enfermedades por inmunodeficiencia**, en las cuales la defensa del hospedador fracasa. En casi todas estas enfermedades, un gen defectuoso da por resultado la eliminación de uno o más componentes del sistema inmunitario, lo que lleva a incremento de la susceptibilidad a infección por clases particulares de patógenos. Se han descubierto enfermedades por inmunodeficiencia causadas por defectos del desarrollo de linfocitos T o B, de la función de fagocitos, y de componentes del complemento. En la última parte del capítulo se considera de qué modo la infección persistente de las células del sistema inmunitario por el VIH conduce a sida, ejemplo de una deficiencia adquirida. El estudio de todas estas inmunodeficiencias contribuyó mucho al entendimiento de los mecanismos de defensa del hospedador y, a largo plazo, podría ayudar a proporcionar nuevos métodos para controlar o evitar enfermedades infecciosas, incluso sida.

Evasión y alteración de defensas inmunitarias

De la misma manera que los vertebrados desarrollaron muchas defensas diferentes contra patógenos, estos últimos adquirieron por evolución muchos modos de vencerlas. Éstas varían desde resistir a la fagocitosis hasta evitar el reconocimiento por el sistema inmunitario adaptativo, e incluso suprimir de manera activa respuestas inmunitarias. Se empieza por analizar cómo algunos patógenos se mantienen un paso adelante de la respuesta inmunitaria adaptativa.

12-1 La variación antigénica permite a los patógenos escapar del sistema inmunitario

Un modo en el cual un agente infeccioso puede evadir la vigilancia por el sistema inmunitario es al alterar sus antígenos; esto se conoce como **variación antigénica**, y tiene particular importancia para patógenos extracelulares, que por lo general se eliminan por medio de anticuerpos contra sus estructuras de superficie (cap. 9). Hay tres formas principales de variación antigénica. En primer lugar, muchos agentes infecciosos existen en una amplia variedad de tipos antigénicos. Por ejemplo, hay 84 tipos conocidos de *Streptococcus pneumoniae*, una causa importante de neumonía bacteriana, que difieren en la estructura de su cápsula de polisacárido. Los diferentes tipos se distinguen al usar anticuerpos específicos como reactivos en análisis clínicos serológicos y, así, a menudo se conocen como **serotipos**. La infección por un serotipo puede llevar a inmunidad específica para tipo, que protege contra reinfección por ese tipo, pero no por un serotipo diferente. De esta manera, desde el punto de vista del sistema inmunitario adaptativo, cada serotipo de *S. pneumoniae* representa un microorganismo distinto, con el resultado de que en esencia el mismo patógeno puede causar enfermedad muchas veces en el mismo individuo (fig. 12-1).

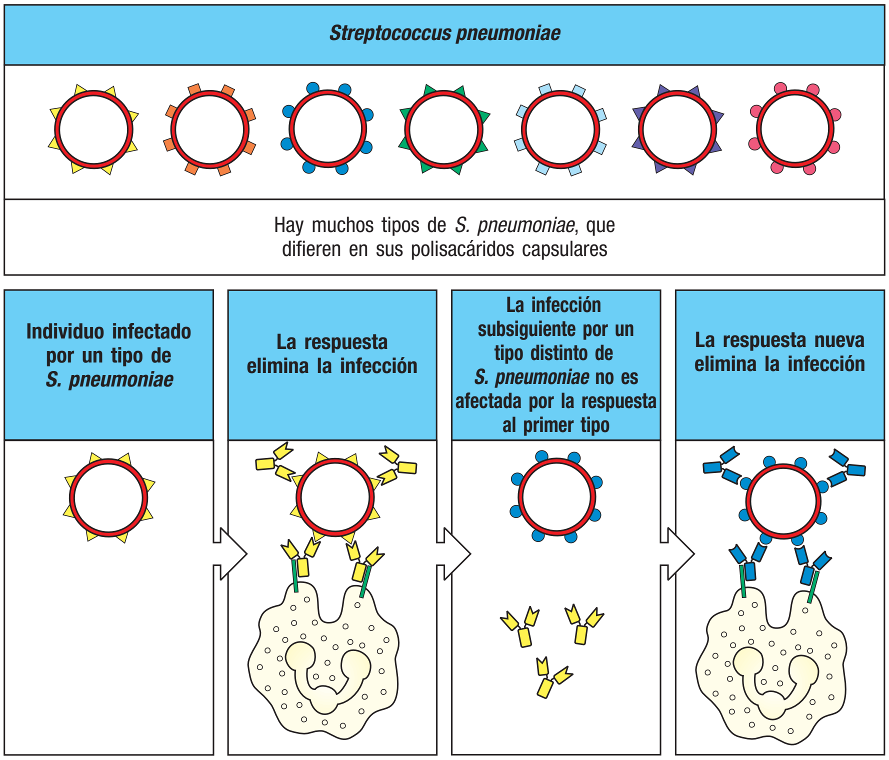

Streptococcus pneumoniae
Hay muchos tipos de *S. pneumoniae*, que difieren en sus polisacáridos capsulares
Individuo infectado por un tipo de *S. pneumoniae*
La respuesta elimina la infección
La infección subsiguiente por un tipo distinto de *S. pneumoniae* no es afectada por la respuesta al primer tipo
La respuesta nueva elimina la infección

Fig. 12-1. La defensa del hospedador contra *Streptococcus pneumoniae* es específica de tipo. Las diferentes cepas de *S. pneumoniae* tienen polisacáridos capsulares distintos desde el punto de vista antigénico. La cápsula evita la fagocitosis eficaz en tanto la bacteria no es opsonizada por anticuerpo específico y complemento, lo que permite a los fagocitos destruirla. Los anticuerpos contra un tipo de *S. pneumoniae* no muestran reacción cruzada con los otros tipos, de manera que un individuo inmune a un tipo carece de inmunidad protectora contra una infección subsiguiente por un tipo distinto. Un individuo debe generar una nueva respuesta inmunitaria adaptativa cada vez que queda infectado por un tipo diferente de *S. pneumoniae*.

Un segundo mecanismo de variación antigénica, más dinámico, es una característica importante del virus de la gripe. En cualquier momento, un tipo de virus único es la causa de la mayor parte de los casos de gripe en todo el mundo. Los seres humanos desarrollan de modo gradual inmunidad protectora contra este tipo, principalmente mediante anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la hemaglutinina vírica, la proteína principal de superficie del virus de la gripe. Dado que el virus se elimina con rapidez en individuos inmunes, podría estar en peligro de quedarse sin hospedadores potenciales si no hubiera adquirido por evolución dos maneras de cambiar su tipo antigénico (fig. 12-2).

La primera de éstas se llama **variación antigénica menor**, y se produce por mutaciones puntuales en los genes que codifican para hemaglutinina y una segunda proteína de superficie, neuraminidasa. Cada dos a tres años surge una variante de virus de la gripe con mutaciones que le permiten evadir la neutralización por los anticuerpos presentes en la población. Otras mutaciones afectan epítopos en las proteínas que son reconocidos por células T, en particular células T CD8 citotóxicas y, así, las células infectadas por el virus mutante también escapan a la destrucción. De este modo, las personas inmunes al virus de la gripe antiguo son susceptibles a la nueva variante, pero como los cambios en las proteínas víricas son relativamente menores, todavía hay cierta reacción cruzada con anticuerpos y células T de memoria producidos contra la variante previa, y la mayor parte de la población aún tiene algún grado de inmunidad (fig. 10-27). Una epidemia originada por variaciones antigénicas menores por lo general es relativamente leve.

El otro tipo de modificación antigénica en el virus de la gripe se conoce como **variación antigénica mayor**, y se debe a cambios importantes en la hemaglutinina del virus. Los cambios antigénicos causan pandemias mundiales de enfermedad grave, a menudo con mortalidad considerable, dado que los anticuerpos y las células T dirigidos contra la variante previa reconocen poco la nueva aglutinina,

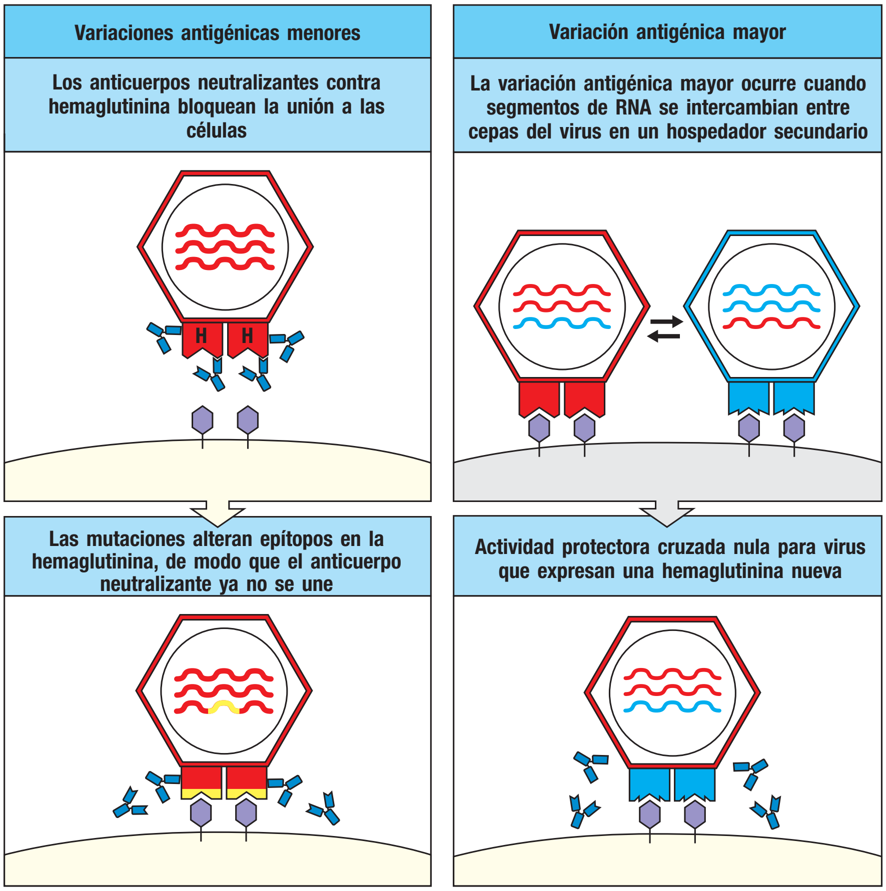

Variaciones antigénicas menores
Los anticuerpos neutralizantes contra hemaglutinina bloquean la unión a las células
H
H
Las mutaciones alteran epítopos en la hemaglutinina, de modo que el anticuerpo neutralizante ya no se une
Variación antigénica mayor
La variación antigénica mayor ocurre cuando segmentos de RNA se intercambian entre cepas del virus en un hospedador secundario
Actividad protectora cruzada nula para virus que expresan una hemaglutinina nueva

Fig. 12-2. Dos tipos de variación permiten infección repetida por virus de la gripe tipo A. Anticuerpo neutralizante que media la inmunidad protectora se dirige a la proteína de superficie vírica hemaglutinina (H), de la cual depende la unión del virus a las células y su entrada a las mismas. Las variaciones antigénicas menores (paneles izquierdos) comprenden el surgimiento de virus con mutaciones puntuales con sitios de unión alterados para anticuerpos protectores sobre la hemaglutinina. El nuevo virus puede crecer en un hospedador que es inmune a la cepa previa de virus, pero como las células T y algunos anticuerpos aún pueden reconocer epítopos que no han sido alterados, las nuevas variantes sólo causan enfermedad leve en individuos previamente infectados. La variación antigénica mayor (paneles derechos) es un evento raro que comprende el reordenamiento de los genomas víricos RNA segmentados de dos virus de la gripe diferentes, probablemente en un ave o un cerdo. Estos virus con variantes antigénicas mayores presentan cambios grandes de su hemaglutinina y, por consiguiente, las células T y los anticuerpos producidos en infecciones anteriores no son protectores. Tales cepas con variación antigénica mayor causan infección grave que se disemina ampliamente, lo que origina pandemias de gripe que ocurren cada 10 a 50 años. Hay ocho moléculas de RNA en cada genoma vírico, pero aquí sólo se muestran tres.

si es que lo hacen. La variación antigénica mayor se debe a reordenamiento del genoma RNA segmentado del virus de la gripe humano y de la gripe en un hospedador animal, en el cual el gen que codifica para hemaglutinina del virus animal reemplaza al gen que codifica para hemaglutinina en el virus humano.

El tercer mecanismo de variación antigénica en patógenos comprende reordenamientos programados de gen. El ejemplo más notorio ocurre en tripanosomas africanos, en los cuales se observan cambios del antígeno de superficie mayor repetidas veces dentro del mismo hospedador infectado. Los tripanosomas africanos son parásitos protozoarios transmitidos por insectos, que se replican en los espacios extracelulares de tejidos y causan la enfermedad conocida como tripanosomiasis o enfermedad del sueño. El tripanosoma está cubierto con un tipo único de glucoproteína, la glucoproteína específica para variante (VSG), que desencadena una respuesta de anticuerpos protectores potente que elimina con rapidez casi todos los parásitos. El genoma del tripanosoma contiene alrededor de 1 000 genes que codifican para VSG, cada uno de los cuales codifica para una proteína con propiedades antigénicas distintas. Un gen que codifica para VSG se expresa al ser colocado en el sitio de expresión activa en el genoma del parásito. Sólo un VSG se expresa a la vez, y puede cambiarse por medio de un reordenamiento de gen que coloca un nuevo VSG en el sitio de expresión (fig. 12-3). Así, al usar reordenamiento de gen para cambiar la proteína VSG producida, los tripanosomas se mantienen un paso adelante de un sistema inmunitario capaz de generar muchos anticuerpos distintos mediante reordenamiento de gen. Los pocos tripanosomas con glucoproteínas de superficie cambiadas no son afectados por los anticuerpos previamente elaborados por el hospedador, y estas variantes se multiplican y causan recurrencia de enfermedad (fig. 12-3, panel inferior). Después se producen anticuerpos contra la nueva VSG, y se repite todo el ciclo. Los ciclos crónicos de eliminación de antígeno llevan a daño e inflamación por complejos inmunitarios, y más tarde a daño neurológico, lo que finalmente origina coma que da a la enfermedad del sueño su nombre. Los ciclos de acción evasiva hacen a las infecciones por tripanosoma muy difíciles de vencer por el sistema inmunitario, y son un importante problema de salud en África. El paludismo es otra enfermedad grave y diseminada causada por un parásito protozoario que varía sus antígenos para evitar eliminación por el sistema inmunitario.

La variación antigénica por medio de reordenamiento de DNA también ocurre en bacterias, y ayuda a explicar el éxito de dos bacterias patógenas importantes. *Salmonella typhimurium,* una causa frecuente de intoxicación alimentaria por *Salmonella* y *Neisseria gonorrhoeae,* que causa gonorrea, una enfermedad importante de transmisión sexual, y un problema de salud pública cada vez mayor en Estados Unidos. *S. typhimurium* alterna con regularidad dos versiones de su proteína flagelina de superficie. La inversión de un segmento de DNA que contiene el promotor para un gen que codifica para flagelina desactiva la expresión del gen y permite la expresión de un segundo gen que codifica para flagelina, que codifica para una proteína distinta desde el punto de vista antigénico. *N. gonorrhoeae* tiene antígenos variables, el más importante es la proteína pilina, de la cual depende la adhesión de la bacteria a una superficie mucosa. Al igual que las VSG del tripano-

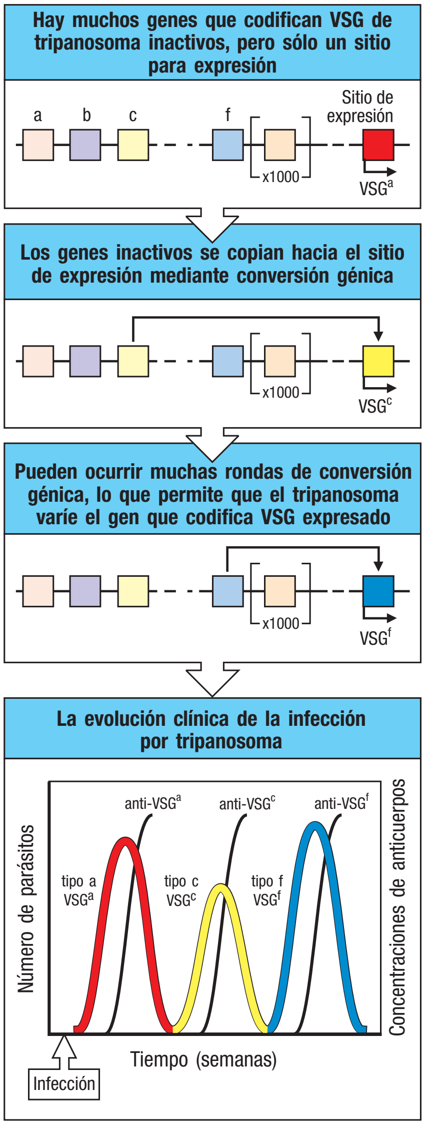

Hay muchos genes que codifican VSG de tripanosoma inactivos, pero sólo un sitio para expresión
a
b
c
f
Sitio de expresión
x1000
VSG^a
Los genes inactivos se copian hacia el sitio de expresión mediante conversión génica
x1000
VSG^c
Pueden ocurrir muchas rondas de conversión génica, lo que permite que el tripanosoma varíe el gen que codifica VSG expresado
x1000
VSG^f
La evolución clínica de la infección por tripanosoma
Número de parásitos
Concentraciones de anticuerpos
anti-VSG^a
anti-VSG^c
anti-VSG^f
tipo a VSG^a
tipo c VSG^c
tipo f VSG^f
Tiempo (semanas)
Infección

Fig. 12-3. La variación antigénica en tripanosomas les permite escapar a la vigilancia inmunitaria. La superficie de un tripanosoma está cubierta por una glucoproteína específica de variante (VSG). Cada tripanosoma tiene ~1 000 genes que codifican diferentes VSG, pero sólo es activo el gen en un sitio de expresión específico dentro del telómero en un extremo del cromosoma. Si bien se han observado varios mecanismos genéticos para cambiar el gen que codifica para VSG expresado, el mecanismo habitual es conversión génica. Un gen inactivo, que no está en el telómero, se copia y se pasa por transposición hacia el sitio de expresión telomérica, donde se hace activo. Cuando un individuo es infectado por vez primera, se producen anticuerpos contra la VSG inicialmente expresada por la población de tripanosomas.
Un pequeño número de tripanosomas cambia de modo espontáneo su gen que codifica VSG hacia un nuevo tipo, y si bien el anticuerpo del hospedador elimina la variante inicial, la nueva variante no queda afectada. A medida que crece la nueva variante, se repite toda la secuencia de eventos.

soma africano, hay más de una variante de gen que codifica para pilina, sólo una de las cuales es activa en cualquier momento dado. De vez en cuando, un gen diferente que codifica para pilina reemplaza al gen activo bajo el control del promotor de pilina. Todos estos mecanismos de variación antigénica ayudan al patógeno a evadir una respuesta inmunitaria por lo demás específica y eficaz.

12-2 Algunos virus persisten *in vivo* al dejar de replicarse hasta que la respuesta inmunitaria disminuye

Una vez que han entrado a las células, los virus por lo general revelan su presencia al sistema inmunitario al dirigir la síntesis de proteínas víricas, fragmentos de las cuales se despliegan sobre las moléculas del MHC de las células infectadas, donde los linfocitos T pueden detectarlas. Para replicarse, un virus debe producir proteínas víricas, y aquellos que se replican con rapidez y que producen enfermedades agudas se detectan con facilidad por las células T, que normalmente los controlan. Algunos virus pueden entrar en un estado conocido como **latencia**, en el cual no hay replicación vírica. En el estado latente, el virus no causa enfermedad; puesto que no hay péptidos víricos para señalar su presencia, no puede ser eliminado. Las infecciones latentes pueden reactivarse, y esto origina enfermedad recurrente.

Un ejemplo es el virus del herpes simple (HSV), la causa de herpes labial, que infecta células epiteliales y se disemina hacia neuronas sensitivas que inervan el área infectada. Una respuesta inmunitaria eficaz controla la infección epitelial, pero el virus persiste en un estado latente en las neuronas sensitivas. Factores como la luz solar, infección bacteriana, o cambios hormonales, reactivan al virus, que después viaja por los axones de neuronas sensitivas y vuelve a infectar tejidos epiteliales (fig. 12-4). En este momento, se activa de nuevo la respuesta inmunitaria y controla la infección local al destruir las células epiteliales, lo que produce una nueva úlcera. Este ciclo se repite muchas veces.

Hay dos razones por las cuales la neurona sensitiva permanece infectada: en primer lugar, el virus está quiescente y genera pocos péptidos derivados del mismo para ser presentados sobre moléculas del MHC de clase I; en segundo lugar, las neuronas portan cifras muy bajas de moléculas de MHC de clase I, lo que hace más difícil que las células T CD8 citotóxicas reconozcan neuronas infectadas y las ataquen. La expresión baja de MHC de clase I podría ser beneficiosa, porque disminuye el riesgo de que las neuronas, que no se regeneran o lo hacen con mucha lentitud, sean atacadas de manera inapropiada por células T citotóxicas. De cualquier modo, hace a las neuronas muy vulnerables a infecciones persistentes. Los virus del herpes a menudo entran en latencia: el virus del herpes zoster (varicela-zoster), que causa varicela, permanece latente en uno o algunos ganglios de la raíz dorsal luego del término de la enfermedad aguda, y puede reactivarse por estrés o inmunodepresión. Entonces se disemina por el nervio y vuelve a infectar la piel para causar la enfermedad **herpes zoster**, que se caracteriza por la reaparición del exantema clásico de la varicela en el área de piel inervada por la raíz dorsal infectada. A diferencia del herpes simple, en el cual la reactivación es frecuente, el herpes zoster por lo general sólo se reactiva una vez durante la vida de un hospedador con buena respuesta inmunitaria.

Asimismo el virus de Epstein-Barr (EBV), otro virus del herpes, establece una infección persistente en la mayoría de los individuos. El EBV entra en latencia en células B después de una infección primaria que a menudo transcurre sin ser diagnosticada. En una minoría de los individuos infectados, por lo general los que contraen el virus durante la adultez, la infección aguda inicial de células B es más grave, y causa la enfermedad conocida como **mononucleosis infecciosa** o fiebre glandular. El EBV infecta células B al unirse a CR2 (CD21), un componente del complejo correceptor de células B, y a moléculas del MHC de clase II. En la infección primaria casi todas las células infectadas proliferan y producen virus, lo que a su vez causa la proliferación de células T específicas para antígeno, y al exceso de leucocitos mononucleares en la sangre que da a la enfermedad su nombre. El virus se libera desde las células B, las destruye durante el proceso, y pueden aislarse virus a partir de la saliva. La infección finalmente es controlada por células T

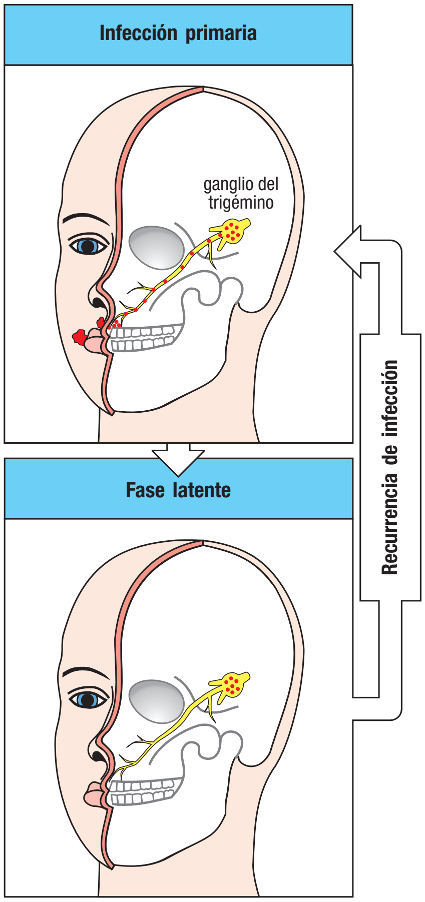


Fig. 12-4. Persistencia y reactivación de la infección por virus del herpes simple. La infección inicial en la piel se elimina mediante una respuesta inmunitaria eficaz, pero persiste infección residual en neuronas sensitivas, como las del ganglio del trigémino, cuyos axones inervan los labios. Cuando se reactiva el virus, generalmente por algún estrés ambiental, o alteración del estado inmunitario, o por ambos, la piel en el área inervada por el nervio es reinfectada por virus proveniente del ganglio, y se produce un nuevo episodio de herpes labial. Este proceso puede repetirse muchas veces.

CD8 citotóxicas específicas para virus, que destruyen a las células B infectadas, en proliferación. Así, una fracción de linfocitos B de memoria queda infectada de modo latente, y el EBV permanece quiescente en estas células.

Mononucleosis infecciosa aguda

Estas dos formas de infección se acompañan de modelos bastante diferentes de expresión de genes víricos. El EBV tiene un genoma grande de DNA que codifica para más de 70 proteínas. Muchas de éstas son necesarias para replicación vírica, y se expresan por el virus en replicación, lo que proporciona una fuente de péptidos víricos mediante los cuales pueden reconocerse las células infectadas. En cambio, en una infección latente, el virus sobrevive dentro de las células B del hospedador sin replicarse, y se expresa un grupo muy limitado de proteínas víricas. Una de éstas es el antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA-1), que se necesita para mantener el genoma vírico. El EBNA-1 interactúa con el proteasoma (sección 5-3) para evitar su propia degradación hacia péptidos que de otra manera desencadenarían una respuesta de células T.

Las células B infectadas de modo latente pueden aislarse al cultivar células B a partir de individuos que al parecer han eliminado su infección por EBV: en ausencia de células T, las células infectadas de manera latente que retienen el genoma del EBV se transforman en las llamadas líneas celulares inmortales, el equivalente de la tumorigénesis *in vitro.* Las células B infectadas en ocasiones pasan por transformación maligna *in vivo,* lo que da lugar a un linfoma de células B llamado linfoma de Burkitt (sección 7-30). En este linfoma, hay regulación descendente de la expresión de los transportadores de péptidos TAP-1 y TAP-2 (sección 5-6) y, de este modo, las células son incapaces de procesar a antígenos endógenos para presentación sobre moléculas del HLA clase I (el MHC de clase I humano). Esta deficiencia explica de qué manera tales tumores escapan al ataque por células T CD8 citotóxicas. Los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas y hereditarias de la función de células T tienen aumento del riesgo de presentar linfomas relacionados con EBV, probablemente como resultado de fracaso de la vigilancia inmunitaria.

12-3 Algunos patógenos resisten a la destrucción por mecanismos de defensa del hospedador, o los aprovechan para sus propios fines

Algunos patógenos inducen una respuesta inmunitaria normal, pero han adquirido por evolución mecanismos especializados para resistir sus efectos. Por ejemplo, algunas bacterias que son fagocitadas por macrófagos han adquirido por evolución medios para evitar la destrucción por estos fagocitos, y en su lugar utilizan a los macrófagos como su célula hospedadora primaria. Por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* es captado por macrófagos, pero evita la fusión del fagosoma con el lisosoma, con lo cual se protege a sí mismo contra las acciones bactericidas del contenido lisosómico.

Otros microorganismos, como *Listeria monocytogenes,* escapan del fagosoma al citoplasma del macrófago, donde se multiplican. Después se diseminan hacia células adyacentes en el tejido sin salir hacia el ambiente extracelular. Hacen esto al secuestrar la proteína del citosqueleto actina, que se ensambla hacia filamentos en la parte posterior de la bacteria. Los filamentos de actina impulsan a la bacteria hacia proyecciones vacuolares a las células adyacentes; después, *Listeria* lisa las vacuolas, lo que la libera hacia el citoplasma de las células adyacentes. De este modo, *Listeria* evita el ataque por anticuerpos, pero las células infectadas aún son susceptibles a muerte por células T citotóxicas. El parásito protozoario *Toxoplasma gondii* genera su propia vesícula, que no se fusiona con vesícula celular alguna y, así, aísla al parásito del resto de la célula. Esto podría hacer que péptidos derivados de *T. gondii* estén menos disponibles para carga hacia moléculas del MHC.

La espiroqueta *Treponema pallidum,* la causa de las sífilis, puede evitar la eliminación por anticuerpos y establecer una infección persistente y en extremo nociva en los tejidos. Se cree que *T. pallidum* evita el reconocimiento por anticuerpos al cubrir su superficie con proteínas del hospedador hasta que invade tejidos como el sistema nervioso central, donde es menos accesible a anticuerpos. Otra espiroqueta, *Borrelia burgdorferi,* transmitida por garrapatas, es la causa de la enfermedad de Lyme, que ocurre como resultado de infección crónica por la

Estrategia vírica	Mecanismo específico	Resultado	Ejemplos de virus
Inhibición de la inmunidad humoral	Receptor Fc codificado por virus	Bloquea funciones efectoras de anticuerpos unidos a células infectadas	Herpes simple Citomegalovirus
	Receptor de complemento codificado por virus	Bloquea vías efectoras mediadas por complemento	Herpes simple
	Proteína controladora de complemento codificada por virus	Inhibe la activación del complemento por la célula infectada	Vacuna
Inhibición de la respuesta inflamatoria	Homólogo de receptor de quimiocina codificado por virus, p. ej., receptor de quimiocina β	Sensibiliza células infectadas a los efectos de quimiocina β; se desconoce la ventaja para el virus	Citomegalovirus
	Receptor de citocina soluble codificado por virus, p. ej., homólogos de receptores de IL-1, de TNF, y de interferón-γ	Bloquea los efectos de citocinas al inhibir su interacción con receptores del hospedador	Vacuna Virus del mixoma de conejo
	Inhibición vírica de la expresión de moléculas de adhesión, p. ej., LFA-3, ICAM-1	Bloquea la adhesión de linfocitos a células infectadas	Virus de Epstein-Barr
	Protección contra activación de NFκB por secuencias cortas que imitan TLR	Bloquea respuestas inflamatorias desencadenadas por IL-1 o bacterias patógenas	Vacuna
Bloqueo del procesamiento y la presentación de antígeno	Inhibición de la expresión de MHC de clase I	Altera el reconocimiento de células infectadas por células T citotóxicas	Herpes simple Citomegalovirus
	Inhibición del transporte de péptido por TAP	Bloquea la asociación de péptido con MHC de clase I	Herpes simple
Inmunodepresión del hospedador	Homólogo de citocina de IL-10 codificado por virus	Inhibe linfocitos T_H1 Reduce la producción de interferón-γ	Virus de Epstein-Barr

Fig. 12-5. Mecanismos usados por virus de las familias del herpes y poxvirus para alterar el sistema inmunitario del hospedador.

bacteria. Algunas cepas de *B. burgdorferi* pueden evitar lisis por complemento al cubrirse a sí mismas en la proteína inhibidora del complemento, factor H, producida por el hospedador (sección 2-17), que se une a proteínas receptoras en la membrana externa de la bacteria.

Por último, muchos virus alteran partes particulares del sistema inmunitario. Los mecanismos utilizados son la captación de genes celulares que codifican para citocinas o receptores de éstas, la síntesis de moléculas reguladoras del complemento, la inhibición de la síntesis o el montaje de molécula del MHC de clase I (como se observa en infecciones por EBV), y la producción de proteínas señuelo que imitan a los dominios TIR que forman parte de la vía de señalización de receptor TLR/IL-1 (fig. 6-34). El citomegalovirus humano produce una proteína llamada UL18, que es homóloga a una molécula del HLA de clase I. Se cree que por medio de la interacción de UL18 con la proteína receptora LIR-1, un receptor inhibidor sobre linfocitos citolíticos, el virus proporciona una señal inhibidora a la respuesta inmunitaria innata (sección 2-31).

La alteración de respuestas inmunitarias es una de las áreas de investigación en expansión más rápida sobre las relaciones entre hospedador y patógeno. En la figura 12-5 se muestran ejemplos de cómo los miembros de las familias de los virus del herpes y el poxvirus alteran respuestas del hospedador.

12-4 La inmunodepresión o las respuestas inmunitarias inapropiadas pueden contribuir a enfermedad persistente

Síndrome de choque tóxico

Muchos patógenos suprimen respuestas inmunitarias en general. Por ejemplo, los estafilococos producen toxinas, como las **enterotoxinas estafilocócicas** y la **toxina del síndrome de choque tóxico-1**, que actúan como superantígenos. Los superantígenos son proteínas que se unen a los receptores de antígeno grandes cantidades de células T (sección 5-15), lo que las estimula para producir citocinas que causan enfermedad inflamatoria grave, el síndrome de **choque tóxico**. Las células T estimuladas proliferan y luego sufren apoptosis con rapidez, lo que lleva a inmunodepresión generalizada junto con deleción de ciertas familias de células T periféricas.

Bacillus anthracis, la causa del carbunco, también suprime respuestas inmunitarias mediante la liberación de una toxina. El carbunco se adquiere por inhalación, contacto o ingestión de endosporas de *B. anthracis*, y suele ser letal si las endoesporas se diseminan en todo el cuerpo. *B. anthracis* produce una toxina llamada toxina letal de carbunco, que es un complejo de dos proteínas, el factor letal y antígeno protector. La principal función de este último es dirigir el factor letal hacia el citosol de la célula hospedadora. Dicho factor es una metaloproteinasa con una especificidad singular para las cinasas de MAP, componentes de muchas vías de señalización intracelulares, e induce apoptosis de macrófagos infectados y maduración anormal de células dendríticas. Esto causa alteración de las vías efectoras inmunitarias que de otra manera podrían retrasar la proliferación bacteriana. Muchos otros patógenos causan inmunodepresión leve o transitoria durante infección aguda. Estas formas de inmunodepresión se entienden poco pero son importantes, porque a menudo hacen al hospedador susceptible a infecciones secundarias por microorganismos ambientales comunes. Otra supresión inmunitaria importante en clínica se origina por traumatismo, quemaduras y, en ocasiones, intervención quirúrgica mayor. La infección generalizada es una causa frecuente de muerte en pacientes con quemaduras graves. No se entienden por completo las razones de esta inmunodepresión.

El virus del sarampión puede causar inmunodepresión relativamente duradera después de una infección, lo cual es un problema particular en niños desnutridos. A pesar de la disponibilidad difundida de una vacuna eficaz, el sarampión aún explica 10% de la mortalidad mundial de niños de menos de cinco años de edad, y es la octava causa de muerte en todo el mundo. Los niños desnutridos son las principales víctimas, y la causa de la muerte por lo general es una infección bacteriana secundaria, en particular neumonía, causada por inmunodepresión inducida por sarampión. Esta inmunodepresión puede durar varios meses luego de que finaliza la enfermedad, y se relaciona con función reducida de células T y B. Un factor importante en la inmunodepresión inducida por sarampión es la infección de células dendríticas por el virus del sarampión. Las células dendríticas infectadas hacen que los linfocitos T en general no muestren respuesta a antígenos, por medio de mecanismos que aún no se entienden, y parece probable que ésta sea la causa inmediata de la inmunodepresión.

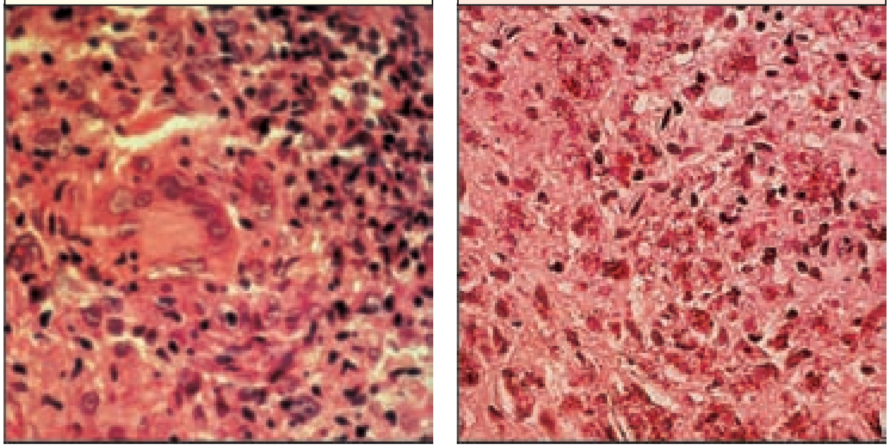
El virus de la hepatitis C (HCV) es un RNA virus que infecta al hígado y causa hepatitis aguda y crónica, cirrosis hepática, y en algunos pacientes carcinoma hepatocelular. Las respuestas inmunitarias probablemente tengan importancia en la eliminación de la infección por HCV, pero en más de 70% de los enfermos el HCV establece una infección crónica. Aunque el HCV infecta principalmente el hígado durante la etapa temprana de una infección primaria, el virus evita la respuesta inmunitaria adaptativa al interferir con la activación y maduración de células dendríticas. Esto conduce a activación inadecuada de células T CD4 y ausencia consiguiente de diferenciación de células T_H1, que se cree da lugar a que la infección se haga crónica, con mayor probabilidad por falta de auxilio de células T CD4 para activar células T CD8 citotóxicas indiferenciadas. Hay evidencia de que la disminución de las cifras de antígeno vírico que se observa después de tratamiento antivírico mejora el auxilio de células T CD4 y permite que se restablezca la función de células T CD8 citotóxicas y de memoria. Se cree que el retraso de la maduración de células dendríticas causado por HCV actúa de modo sinérgico con otra propiedad del virus que lo ayuda a evadir una respuesta inmunitaria. La polimerasa de RNA que el virus utiliza para replicar su genoma carece de capacidad de corrección. Esto contribuye a un índice alto de mutación vírica y, de esta manera, a un cambio de su antigenicidad, lo que le permite evadir la inmunidad adaptativa.

Lepra lepromatosa

La lepra, que se comenta en la sección 8-19, es un ejemplo más complejo de inmunodepresión por una infección. En la lepra lepromatosa, la inmunidad celular se encuentra profundamente deprimida, las células infectadas por *M. leprae* están presentes en grandes cantidades, y las respuestas inmunitarias celulares a muchos otros antígenos están suprimidas (fig. 12-6). Esto causa un estado llama-

La infección por *Mycobacterium leprae* puede originar diferentes formas clínicas de lepra

Hay dos formas polares, lepra tuberculoide y lepromatosa, pero también existen varias formas intermedias



Lepra tuberculoide	Lepra lepromatosa
Microorganismos presentes de cifras bajas a indetectables	Los microorganismos muestran crecimiento florido en macrófagos
Infectividad baja	Infectividad alta
Granulomas e inflamación local. Daño de nervios periféricos	Infección diseminada. Daño de nervios difusos, así como de hueso, cartílago
Concentraciones séricas normales de inmunoglobulina	Hipergammaglobulinemia
Capacidad de respuesta normal de células T. Respuesta específica para antígenos de *M. leprae*	Capacidad de respuesta baja o nula de células T. Respuesta nula a antígenos de *M. leprae*

Modelos de citocina en lesiones de lepra

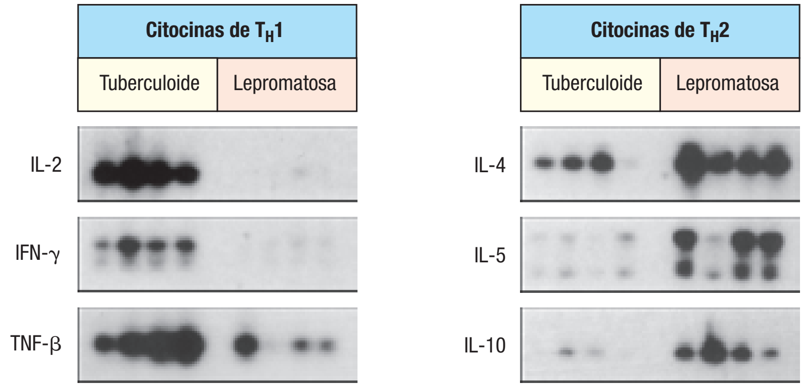


Fig. 12-6. Las respuestas de células T y de macrófagos a *Mycobacterium leprae* son muy diferentes en las dos formas polares de lepra. La infección por *M. leprae*, cuyas células están teñidas como pequeños puntos de color rojo oscuro en las fotografías, puede llevar a dos formas de enfermedad muy diferentes (paneles superiores). En la lepra tuberculoide (izquierda), las células parecidas a T_H1 que activan macrófagos infectados controlan bien el crecimiento del microorganismo. La lesión tuberculoide contiene granulomas y está inflamada, pero la inflamación es local y sólo causa efectos locales, como daño de nervio periférico. En la lepra lepromatosa (derecha) la infección está muy diseminada, y los bacilos crecen sin control en macrófagos; durante las etapas tardías de la enfermedad hay daño importante de tejidos conjuntivos y del sistema nervioso periférico. Hay varias etapas intermedias entre estas dos formas polares. En el panel inferior se muestran electrotransferencias Northern que demuestran que los modelos de citocina en las dos formas polares de la enfermedad son muy diferentes, como se muestra por el análisis de RNA aislado a partir de lesiones de cuatro pacientes con lepra lepromatosa y cuatro con lepra tuberculoide. Las citocinas por lo común producidas por células T_H2 (IL-4, IL-5 e IL-10) predominan en la forma lepromatosa, mientras que las producidas por células T_H1 (IL-2, IFN-γ y TNF-β) predominan en la forma tuberculoide. Por ende, parece ser que las células parecidas a T_H1 predominan en la lepra tuberculoide, y las parecidas a T_H2 en la lepra lepromatosa. Se esperaría que el IFN-γ activara macrófagos, lo que incrementaría la destrucción de *M. leprae*, mientras que IL-4 en realidad puede inhibir la inducción de actividad bactericida en macrófagos. Fotografías cortesía de G. Kaplan; modelos de citocina cortesía de R.L. Modlin.

do anergia, que en este contexto específicamente significa la falta de hipersensibilidad de tipo tardío a una amplia gama de antígenos no relacionados con *M. leprae* (en la sección 7-6 se presenta la definición más general de anergia). En cambio, en la lepra tuberculoide hay fuerte inmunidad celular con activación de macrófagos que controla la infección, mas no la erradica. En la lepra tuberculoide casi toda la enfermedad se produce por la respuesta inflamatoria localizada activa a las micobacterias que persisten.

12-5 Las respuestas inmunitarias pueden contribuir de modo directo a la patogenia

La lepra tuberculoide es tan sólo un ejemplo de una infección en la cual la enfermedad se produce en su mayor parte por la respuesta inmunitaria, el fenómeno conocido como **inmunopatología**. Esto es verdadero hasta cierto grado en casi todas las infecciones; por ejemplo, la fiebre que acompaña a una infección bacteriana se produce por la liberación de citocinas por macrófagos. Un ejemplo de inmunopatología, importante desde el punto de vista médico, es la bronquiolitis con sibilancias causada por infección por **virus sincitial respiratorio** (**RSV**). Esta enfermedad es la principal causa de hospitalización de niños de corta edad en el mundo occidental; tan sólo en Estados Unidos cada año se registran hasta 90 000 admisiones y 4 500 muertes. La primera indicación de que la respuesta inmunitaria al virus podría tener participación en la patogenia de esta enfermedad provino de la observación de que los lactantes vacunados con una preparación de virus muertos precipitados en alumbre tuvieron una enfermedad más grave que quienes no recibieron la vacuna. Esto ocurrió porque la vacuna no indujo anticuerpos neutralizantes pero tuvo éxito para producir células T_H2 efectoras. Cuando los niños vacunados tuvieron contacto con el virus, las células T_H2 liberaron interleucinas IL-3, IL-4 e IL-5, que indujeron broncoespasmo, incremento de la secreción de moco, y aumento de la eosinofilia de tejidos. Los ratones pueden ser infectados por RSV y presentar una enfermedad similar a la que se observa en seres humanos.

Otro ejemplo de una respuesta inmunitaria patogénica es la respuesta a huevos de esquistosoma. Los esquistosomas depositan huevos en la vena porta hepática. Algunos llegan al intestino y luego se expulsan en las heces, lo que disemina la infección; otros huevos se alojan en la circulación porta del hígado, donde desencadenan una potente respuesta inmunitaria que lleva a inflamación crónica, fibrosis hepática y finalmente insuficiencia hepática. Este proceso refleja la activación excesiva de células T_H1, y puede ser modulado por células T_H2, IL-4 o células T CD8, que también producen IL-4.

12-6 Las células T reguladoras pueden afectar el resultado de una enfermedad infecciosa

Algunos patógenos evitan una respuesta inmunitaria al interactuar con células T reguladoras (sección 8-19). Las células CD4 CD25 reguladoras (T_{reg}) surgen en el timo y migran hacia la periferia, donde ayudan a mantener la tolerancia (cap. 14), y se cree que controlan respuestas inmunitarias al suprimir la proliferación de linfocitos que reconocen autoantígenos. Otras células T reguladoras CD4 surgen a partir de la diferenciación de células T CD4 indiferenciadas en la periferia. La interacción entre células T reguladoras y patógenos puede generar una respuesta protectora a favor del hospedador o, si conduce a la supresión de respuestas inmunitarias, actuar como mecanismo de evasión inmunitaria para el patógeno. Los ejemplos de esto último comprenden infecciones persistentes crónicas, como por HCV, y tal vez VIH. Los pacientes infectados por HCV tienen cifras más altas de células T_{reg} naturales recirculantes que los individuos sanos, y el agotamiento *in vitro* de éstas incrementa las respuestas de linfocitos citotóxicos contra el virus. Durante infecciones por el parásito protozoario *Leishmania major,* se acumulan células T_{reg} en la dermis, donde deterioran la capacidad de las células T efectoras para eliminar patógenos de este sitio.

En cambio, estudios en seres humanos y en ratones han mostrado que la presencia de células de T_{reg} limita la inflamación que ocurre durante infecciones oculares por HSV. Si estas células se eliminan de los ratones antes de infección por HSV, sobreviene una enfermedad más grave, incluso cuando se usan dosis más pequeñas de virus para causar la infección. Las células T_{reg} también contienen la inflamación en la enfermedad pulmonar que ocurre en ratones inmunodeficientes infectados por el hongo patógeno oportunista *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), que es un patógeno frecuente en seres humanos con inmunodeficiencia.

Resumen

Los agentes infecciosos pueden causar enfermedad recurrente o persistente al evitar los mecanismos de defensa del hospedador normales o al alterarlos para promover su propia replicación. Hay muchas maneras de evadir o alterar la respuesta inmunitaria. La variación antigénica, latencia, resistencia a mecanismos efectores inmunitarios, y supresión de la respuesta inmunitaria, contribuyen a infecciones persistentes e importantes desde el punto de vista médico. En algunos casos la respuesta inmunitaria forma parte del problema: algunos patógenos utilizan activación inmunitaria para diseminar la infección, y otros no causarían enfermedad de no ser por la respuesta inmunitaria. Cada uno de estos mecanismos enseña algo acerca de la naturaleza de la respuesta inmunitaria y sus debilidades, y cada una requiere un método diferente para prevenir o tratar la infección.

Enfermedades por inmunodeficiencia

Las inmunodeficiencias ocurren cuando uno o más componentes del sistema inmunitario son defectuosos, y se clasifican como primarias o secundarias; las primarias se producen por mutaciones en cualquiera de un gran número de genes que participan o controlan las respuestas inmunitarias. Las manifestaciones clínicas de inmunodeficiencias primarias son muy variables; por lo general incluyen infecciones recurrentes y a menudo abrumadoras en niños de muy corta edad, pero también pueden ocurrir alergia, proliferación anormal de linfocitos, y autoinmunidad. En cambio, las inmunodeficiencias secundarias se adquieren como consecuencia de otras enfermedades, o son consecutivas a factores ambientales como inanición, o consecuencia adversa de intervención médica.

Al examinar las enfermedades infecciosas que acompañan a una inmunodeficiencia hereditaria o adquirida particular, pueden observarse los componentes del sistema inmunitario que tienen importancia en la respuesta a agentes particulares. Las inmunodeficiencias hereditarias también revelan cómo las interacciones entre diferentes tipos de células contribuyen a la respuesta inmunitaria y al desarrollo de linfocitos T y B. Finalmente, estas enfermedades hereditarias pueden llevar al investigador al gen defectuoso, lo que a menudo revela nueva información acerca de la base molecular de los procesos inmunitarios, y proporciona la información necesaria para el diagnóstico, consejo genético, y la posibilidad de terapia génica.

12-7 El antecedente de infecciones repetidas sugiere diagnóstico de inmunodeficiencia

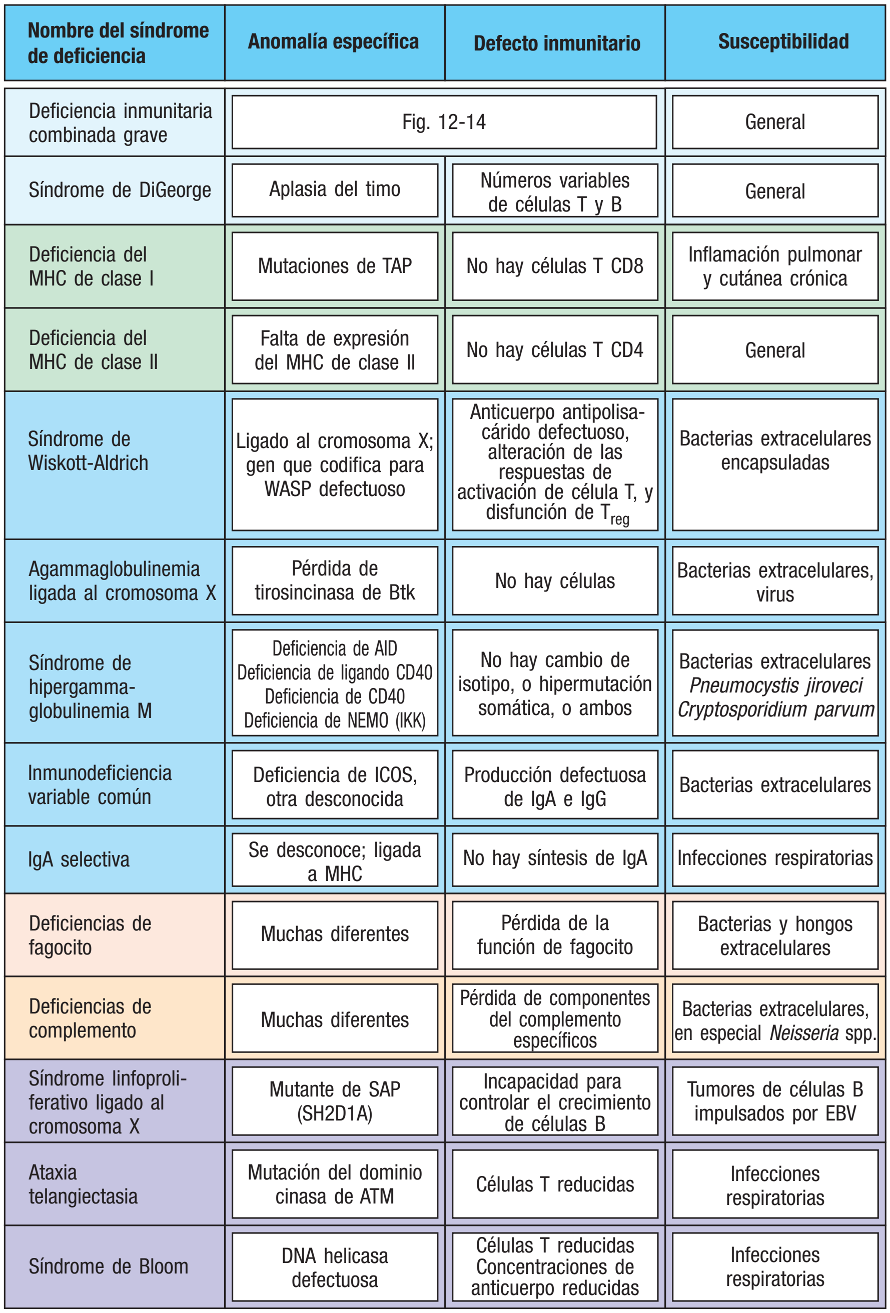
La deficiencia inmunitaria por lo general se detecta en clínica por antecedente de infección recurrente por el mismo patógeno o por patógenos similares. El tipo de infección es una guía respecto a la parte del sistema inmunitario que es deficiente. La infección recurrente por bacterias piógenas o formadoras de pus, sugiere un defecto de la función de anticuerpos, complemento o fagocitos, lo que refleja la función de estas partes del sistema inmunitario en la defensa contra esas infecciones. En cambio, el antecedente de micosis cutánea persistente, como candidosis cutánea, o infecciones víricas recurrentes, es más sugestivo de un defecto de la defensa del hospedador mediada por linfocitos T.

12-8 Las enfermedades por inmunodeficiencia hereditaria se producen por defectos genéticos recesivos

Antes del advenimiento de antibióticos, es probable que la mayoría de los individuos con defectos inmunitarios hereditarios muriera durante la lactancia o en etapas tempranas de la niñez, a causa de su susceptibilidad a clases particulares de patógenos. Esos casos no habrían sido fáciles de identificar, porque muchos lactantes normales también morían por infección. Casi todos los defectos genéticos que causan inmunodeficiencias hereditarias son recesivos, y muchos se producen por mutaciones en genes en el cromosoma X. Dado que los varones sólo tienen un cromosoma X, todos los que heredan un cromosoma X que porta un gen defectuoso muestran la enfermedad. En cambio, las mujeres portadoras que tienen un cromosoma X defectuoso por lo general son sanas porque su sistema inmunitario se deriva de células primordiales que se seleccionan de modo natural para aquellas en las cuales la desactivación de X ha desactivado el cromosoma X que porta el gen mutado. Se han descrito enfermedades por inmunodeficiencia que afectan diversos pasos en el desarrollo de linfocitos B y T, al igual que defectos de moléculas de superficie que son importantes para la función de células T o B. También ocurren defectos de células fagocíticas, del complemento, de citocinas, receptores de citocina, y moléculas que median respuestas efectoras. Así, la inmunodeficiencia puede producirse por defectos del sistema inmunitario adaptativo o del innato. En la figura 12-7 se muestran ejemplos de enfermedades por inmunodeficiencia. Ninguna es muy frecuente (una deficiencia selectiva de IgA es la que se informa con mayor frecuencia), y algunas son en extremo raras. Otras de estas enfermedades individuales se describen en secciones posteriores.

El uso de técnicas de deleción de gen en ratones (apéndice I, sección A-47) ha permitido la creación de muchos estados de inmunodeficiencia que están aumentando con rapidez el conocimiento de la contribución de proteínas individuales a la función inmunitaria normal. Sin embargo, las enfermedades por inmunodeficiencia humana todavía son la mejor fuente de información sobre las vías normales de defensa contra enfermedades infecciosas en seres humanos. Por ejemplo, una deficiencia de anticuerpo, de complemento, o de función fagocítica, cada una, incrementa el riesgo de infección por ciertas bacterias piógenas. Esto muestra que la vía normal de defensa del hospedador contra esas bacterias es la unión de anticuerpo seguida por la fijación de complemento, que permite que las bacterias opsonizadas sean captadas por células fagocíticas y destruidas. Romper cualquiera de los eslabones de esta cadena de eventos causa un estado de inmunodeficiencia similar.

Las inmunodeficiencias también dan información acerca de la redundancia de mecanismos de defensa contra enfermedades infecciosas. Las dos primeras personas en quienes se descubrió una deficiencia hereditaria del complemento fueron inmunólogos sanos. Esto imparte dos lecciones. La primera es que hay múltiples mecanismos inmunitarios protectores contra infección; por ejemplo, aunque hay abundantes pruebas de que la deficiencia de complemento aumenta la susceptibilidad a infección piógena, no todos los seres humanos con deficiencia de complemento sufren infecciones recurrentes. La segunda lección se refiere al fenómeno de **sesgo de detección**. Cuando se hace una observación poco común en un paciente, se busca una relación causal entre esa observación y la enfermedad; no obstante, nadie sugeriría que la deficiencia de complemento causa predisposición genética a volverse inmunológico. La deficiencia de complemento se descubrió en inmunólogos porque usaron su propia sangre en sus experimentos. Si se hace una medición particular sólo en un grupo muy seleccionado de pacientes que tienen una enfermedad particular, es inevitable que los únicos resultados anormales se descubran en pacientes con esa enfermedad. Esta



Nombre del síndrome de deficiencia	Anomalía específica	Defecto inmunitario	Susceptibilidad
Deficiencia inmunitaria combinada grave	Fig. 12-14		General
Síndrome de DiGeorge	Aplasia del timo	Números variables de células T y B	General
Deficiencia del MHC de clase I	Mutaciones de TAP	No hay células T CD8	Inflamación pulmonar y cutánea crónica
Deficiencia del MHC de clase II	Falta de expresión del MHC de clase II	No hay células T CD4	General
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Ligado al cromosoma X; gen que codifica para WASP defectuoso	Anticuerpo antipolisacárido defectuoso, alteración de las respuestas de activación de célula T, y disfunción de T_{reg}	Bacterias extracelulares encapsuladas
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Pérdida de tirosincinasa de Btk	No hay células	Bacterias extracelulares, virus
Síndrome de hipergammaglobulinemia M	Deficiencia de AID Deficiencia de ligando CD40 Deficiencia de CD40 Deficiencia de NEMO (IKK)	No hay cambio de isotipo, o hipermutación somática, o ambos	Bacterias extracelulares *Pneumocystis jiroveci* *Cryptosporidium parvum*
Inmunodeficiencia variable común	Deficiencia de ICOS, otra desconocida	Producción defectuosa de IgA e IgG	Bacterias extracelulares
IgA selectiva	Se desconoce; ligada a MHC	No hay síntesis de IgA	Infecciones respiratorias
Deficiencias de fagocito	Muchas diferentes	Pérdida de la función de fagocito	Bacterias y hongos extracelulares
Deficiencias de complemento	Muchas diferentes	Pérdida de componentes del complemento específicos	Bacterias extracelulares, en especial *Neisseria* spp.
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X	Mutante de SAP (SH2D1A)	Incapacidad para controlar el crecimiento de células B	Tumores de células B impulsados por EBV
Ataxia telangiectasia	Mutación del dominio cinasa de ATM	Células T reducidas	Infecciones respiratorias
Síndrome de Bloom	DNA helicasa defectuosa	Células T reducidas Concentraciones de anticuerpo reducidas	Infecciones respiratorias

Fig. 12-7. Síndromes de inmunodeficiencia humana. Se enumeran los defectos genéticos específicos, la consecuencia para el sistema inmunitario, y las susceptibilidades a enfermedad resultantes para algunos síndromes de inmunodeficiencia humana frecuentes y algunos poco comunes. Los síndromes que llevan a inmunodeficiencia combinada grave se muestran por separado en la figura 12-14. AID, desaminasa de citidina inducida por activación; ATM, proteína mutada de ataxia-telangiectasia; EBV, virus de Epstein-Barr; IKKγ, subunidad γ de la cinasa IKK; TAP, transportadores relacionados con procesamiento de antígeno; WASP, proteína de síndrome de Wiskott-Aldrich.

Véanse casos diversos

es la fuente de artefactos de verificación, y recalca la importancia de estudiar testigos apropiados.

12-9 Las concentraciones bajas de anticuerpos causan incapacidad para eliminar bacterias extracelulares

Las bacterias piógenas tienen una cápsula de polisacárido que no es reconocida de manera directa por los receptores sobre macrófagos y neutrófilos que estimulan la fagocitosis. Las bacterias escapan a la eliminación inmediata por la respuesta inmunitaria innata, y son patógenos extracelulares exitosos. Individuos normales pueden eliminar infecciones por bacterias piógenas porque los anticuerpos y el complemento opsonizan a las bacterias, lo que permite que los fago-

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

citos las ingieran y destruyan. Así, el principal efecto de las deficiencias de la producción de anticuerpo es un fracaso para controlar infecciones por este tipo de bacterias. En casos de deficiencia de anticuerpos también hay incremento de la susceptibilidad a algunas infecciones víricas, entre las que destacan las causadas por enterovirus, por la importancia de los anticuerpos para neutralizar virus que entran al cuerpo a través del intestino.

La primera descripción de una enfermedad de inmunodeficiencia fue la de Ogden C. Bruton, en 1952, por la incapacidad de un niño varón para producir anticuerpos. Dado que este defecto se hereda de un modo ligado al cromosoma X, y se caracteriza por la falta de inmunoglobulina en el suero, se llamó **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), de Bruton**. La falta de anticuerpos puede detectarse mediante inmunoelectroforesis (fig. 12-8). Desde entonces, se han descrito muchos defectos de la producción de anticuerpos, la mayor parte de los cuales son consecuencia de falla del desarrollo o la activación de linfocitos B. Los lactantes que tienen estas enfermedades por lo general se identifican como resultado de infecciones recurrentes por bacterias piógenas, como *Streptococcus pneumoniae*, y por infecciones crónicas por virus como los de las hepatitis B y C, poliovirus, y virus ECHO.

El gen defectuoso en la XLA codifica para una proteína tirosincinasa llamada Btk (tirosincinasa de Bruton), un miembro de la familia Tec de cinasas (sección 6-13). La Btk se expresa en neutrófilos, así como en células B, aunque sólo estas últimas son defectuosas en pacientes con XLA, en quienes la maduración de células B se suspende en su mayor parte en la etapa de célula pre-B. Es probable que sea necesario el acoplamiento de Btk con el receptor de célula pre-B para dar origen a eventos nucleares que llevan a proliferación y diferenciación de células pre-B (sección 7-9). En pacientes con deficiencias de Btk, algunas células B maduran a pesar del defecto, lo que sugiere que las señales transmitidas por cinasas de la familia Tec no son necesarias de manera absoluta.

Como el gen del cual depende la XLA está en el cromosoma X, es posible identificar portadores del sexo femenino al analizar desactivación de este cromosoma en sus células B. Durante el desarrollo embrionario, los mamíferos hembra desactivan al azar uno de sus dos cromosomas X. Dado que la Btk se requiere para el desarrollo de linfocitos B, sólo las células en las cuales el alelo normal de *btk* es activo pueden desarrollarse hacia células B maduras. De este modo, en portadoras femeninas de un gen *btk* mutante, todas las células B tienen el cromosoma X normal como el X activo. En cambio, los cromosomas X activos en las células T y los macrófagos de portadores son una mezcla igual de cromosomas X normales y mutante *btk*. Este hecho permitió identificar a portadores del sexo femenino, de

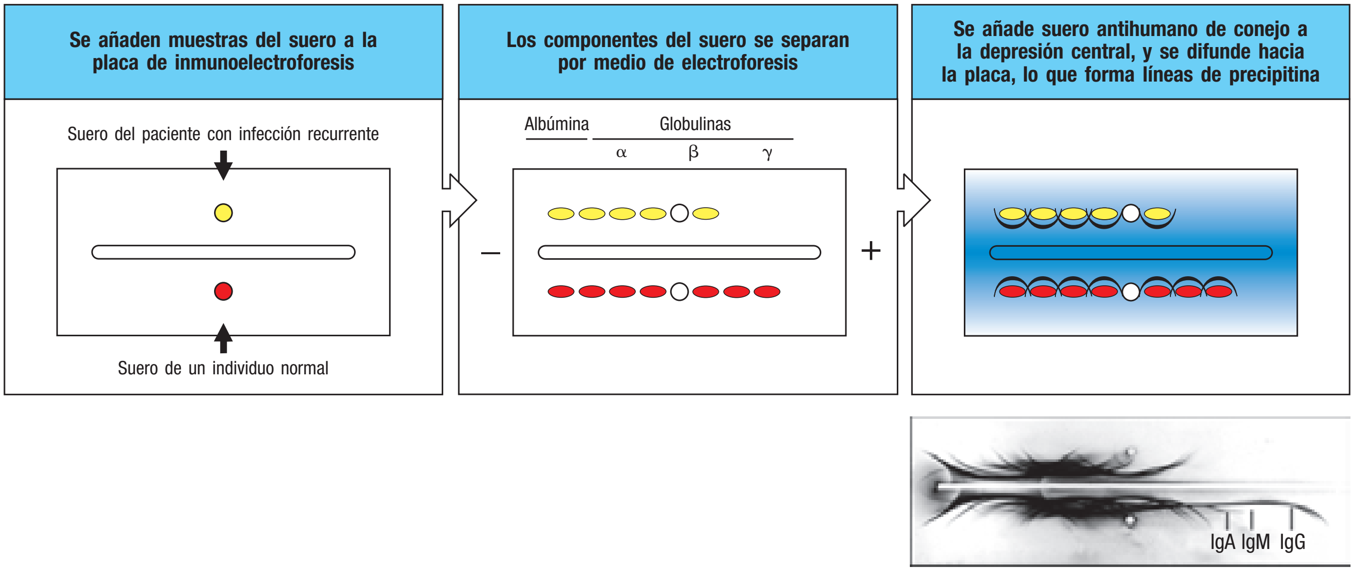

Se añaden muestras del suero a la placa de inmunoelectroforesis
Suero del paciente con infección recurrente
Suero de un individuo normal
Los componentes del suero se separan por medio de electroforesis
Albúmina
Globulinas
α
β
γ
–
+
Se añade suero antihumano de conejo a la depresión central, y se difunde hacia la placa, lo que forma líneas de precipitina
IgA IgM IgG

Fig. 12-8. La inmunoelectroforesis revela la falta de varios isotipos de inmunoglobulina distintos en el suero de un paciente con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Muestras de suero de un testigo normal y de un paciente con infección bacteriana recurrente causada por falta de producción de anticuerpos, según se refleja por falta de gammaglobulinas, se separan por medio de electroforesis sobre una laminilla cubierta con agar. Antisuero creado contra suero humano normal entero y que contiene anticuerpos contra muchas de sus diferentes proteínas se coloca en una depresión en la parte media; cada anticuerpo forma un arco de precipitación con la proteína que reconoce. La posición de cada arco se determina mediante la movilidad electroforética de la proteína sérica; las inmunoglobulinas migran hacia la región de gammaglobulina del gel. La falta de inmunoglobulinas en un paciente que tiene agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se muestra en el panel en la parte inferior, donde faltan varios arcos del suero del paciente (grupo superior). Éstas son IgA, IgM y varias subclases de IgG, cada una reconocida en el suero normal (grupo inferior) por anticuerpos en el antisuero contra proteínas séricas de ser humano. Panel inferior de la colección del fallecido C.A. Janeway Sr.

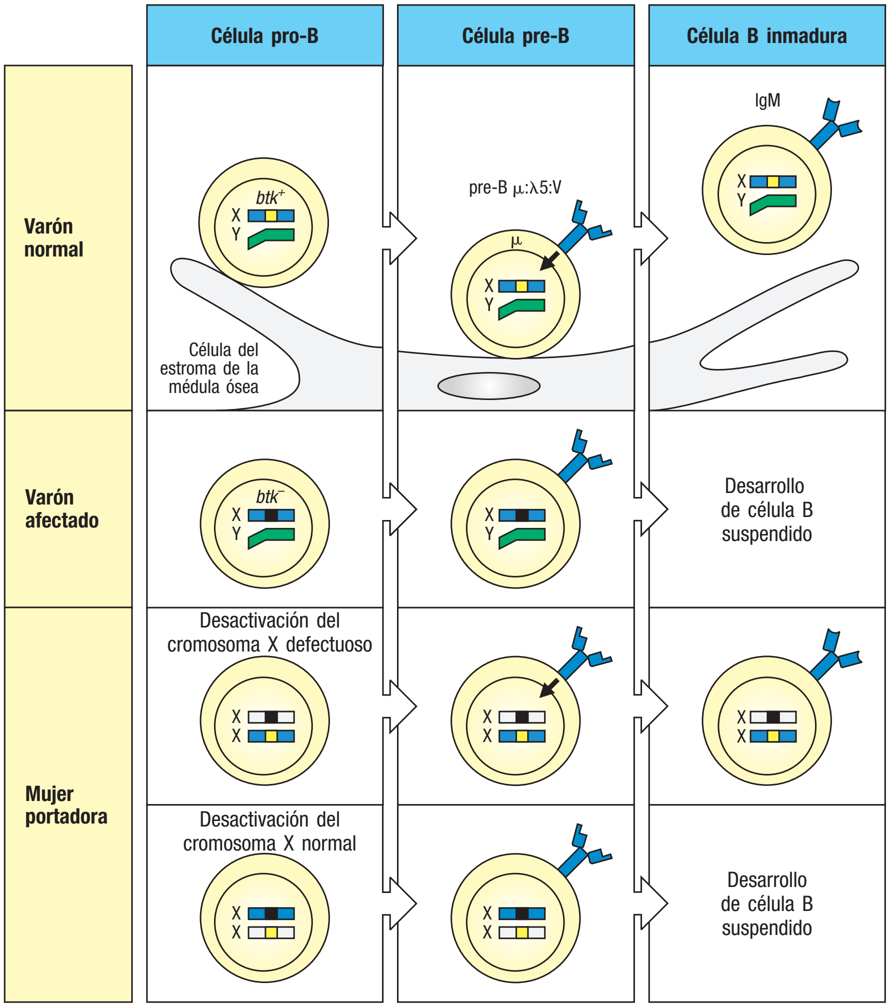

Célula pro-B
Célula pre-B
Célula B inmadura
Varón normal
Varón afectado
Mujer portadora
btk+
btk−
X
Y
pre-B μ:λ5:V
μ
IgM
Célula del estroma de la médula ósea
Desarrollo de célula B suspendido
Desactivación del cromosoma X defectuoso
Desactivación del cromosoma X normal
Desarrollo de célula B suspendido

Fig. 12-9. El producto del gen *BTK* es importante para el desarrollo de células B. En la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), una proteína tirosincinasa de la familia Tec llamada Btk, codificada en el cromosoma X, es defectuosa. En individuos normales, el desarrollo de células B procede a través de una etapa en la cual el receptor de célula pre-B, que consta de pre-B μ:λ5:V (sección 7-3), transduce una señal por medio de Btk, lo que desencadena desarrollo adicional de células B. En varones con XLA, no puede transducirse señal y, si bien se expresa el receptor de células pre-B, no hay desarrollo de células B. En mamíferos hembra, incluso seres humanos, uno de los dos cromosomas X en cada célula queda desactivado a permanencia en etapas tempranas del desarrollo. Como la elección del cromosoma que se desactiva es al azar, la mitad de las células pre-B en una portadora tendrá desactivado el cromosoma con el gen *btk* natural, lo que significa que sólo pueden expresar el gen *btk* defectuoso, y no pueden desarrollarse más. Así, en la portadora, las células B maduras siempre tienen el cromosoma X no defectuoso activo. Esto contrasta de manera notable con todos los otros tipos celulares, que tienen el cromosoma X no defectuoso activo sólo en la mitad de sus células. La desactivación del cromosoma X no al azar en una línea de células particular es una clara indicación de que es necesario el producto del gen ligado al cromosoma X para el desarrollo de células de ese linaje. A veces también es posible identificar la etapa en la cual se requiere el producto génico, al detectar el punto en el desarrollo en el que hay desactivación del cromosoma X. Al usar esta clase de análisis, es posible identificar portadores de rasgos ligados al cromosoma X, como XLA, sin la necesidad de conocer la naturaleza del gen mutante.

XLA incluso antes de que se reconociera la naturaleza de la proteína Btk. La desactivación de X no al azar sólo en células B muestra concluyente que es necesario el gen *btk* para el desarrollo de células B, pero no para el de otras células, y que Btk debe actuar dentro de las células B en lugar de hacerlo en células del estroma u otras células necesarias para el desarrollo de células B (fig. 12-9).

De hecho, el defecto inmunitario humoral más frecuente es una deficiencia transitoria de la producción de inmunoglobulinas que ocurre durante los primeros 6 a 12 meses de vida. Un recién nacido tiene concentraciones de anticuerpos comparables a las de la madre debido al transporte transplacentario de IgG materna (sección 9-15). A medida que la IgG se cataboliza, las concentraciones de anticuerpos disminuyen de modo gradual hasta que el lactante empieza a producir cantidades útiles de su propia IgG alrededor de los seis meses de edad (fig. 12-10). Así, las concentraciones de IgG son bastante bajas entre los tres meses y el año de edad, cuando las respuestas de anticuerpos IgG propias del lactante son inadecuadas, y esto puede llevar a un periodo de aumento de la susceptibilidad a infección. Esto es en especial cierto para prematuros, quienes empiezan con cifras más bajas de IgG materna, y llegan también a la competencia inmunitaria más tarde después del nacimiento.

Las personas con defectos de células B puros resisten a muchos patógenos de manera exitosa. La defensa eficaz contra un subgrupo de bacterias piógenas extracelulares, incluso estafilococos y estreptococos, requiere la opsonización de estas bacterias con anticuerpos específicos. En personas con defectos de células B, tales infecciones pueden suprimirse con antibióticos y con administraciones

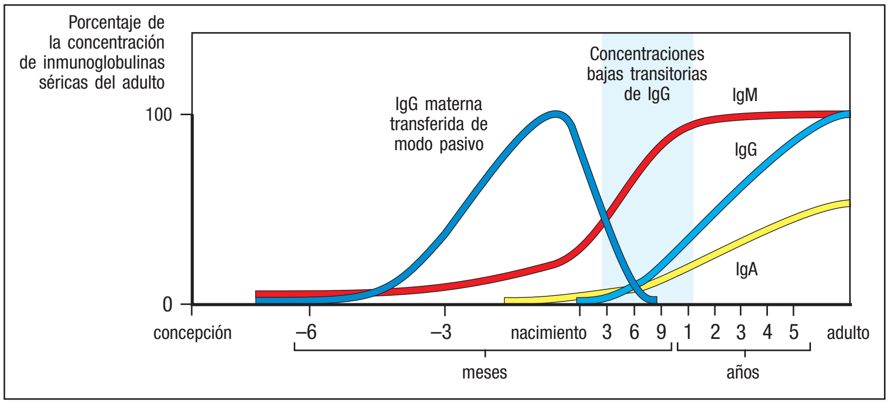


Fig. 12-10. Las concentraciones de inmunoglobulina en recién nacidos disminuyen hasta cifras bajas alrededor de los seis meses de edad. Los recién nacidos presentan altas concentraciones de IgG, que se transporta de modo activo a través de la placenta desde la madre durante la gestación. Luego del nacimiento, la producción de IgM empieza casi de inmediato; sin embargo, la producción de IgG no inicia durante casi seis meses, periodo en el cual la concentración total de IgG disminuye conforme se cataboliza la IgG adquirida desde la madre. De esta manera, las concentraciones de IgG son bajas desde los tres meses hasta el año de edad, lo que puede llevar a susceptibilidad a la enfermedad.

mensuales de inmunoglobulina humana recolectada a partir de un fondo común grande de donadores. En este fondo común de inmunoglobulina puede haber anticuerpos contra muchos patógenos, por tanto sirve como una protección bastante exitosa contra la infección.

12-10 Algunas deficiencias de anticuerpos pueden ser causadas por defectos de la función de células B o T

Los pacientes con **síndrome de hipergammaglobulinemia M** tienen desarrollo normal de células B y T, y concentraciones séricas normales o altas de IgM, pero hacen respuestas de anticuerpo IgM muy limitadas contra antígenos que requieren el auxilio de células T. Asimismo, sólo producen cantidades ínfimas de isotipos de inmunoglobulinas que no son IgM e IgD, lo que indica alteración del cambio de clase. Esto los hace muy susceptibles a infección por patógenos extracelulares.

Se han distinguido cinco causas del síndrome de hipergammaglobulinemia M, y éstas han ayudado a dilucidar las vías esenciales para la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática normales en células B.

Inmunodeficiencia por hipergammaglobulinemia M

La forma más frecuente de síndrome de hipergammaglobulinemia M es el **síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X**, que se produce por mutaciones del gen que codifica para el ligando CD40 (CD154), que está en el cromosoma X. El ligando CD40 normalmente se expresa sobre células T activadas, lo que les permite ocupar la proteína CD40 sobre células B y activarlas (sección 9-4). En casos de deficiencia de ligando CD40, las células B no tienen su CD40 ocupado aunque en sí esas células son normales. La interacción del ligando CD40 con CD40 también es esencial para la inducción del cambio de isotipo y la formación de centros germinales (cap. 4; fig. 12-11).

Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X e inmunodeficiencia

Se ha identificado un síndrome muy similar en pacientes con mutaciones en otros dos genes. Como era de esperar, uno es el gen que codifica para CD40 en el cromosoma 20, en el cual se han encontrado mutaciones en varios pacientes que tienen una variante recesiva de síndrome de hipergammaglobulinemia M. Se encontró un gen mutado diferente en sujetos con un trastorno raro del desarrollo llamado **displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia**, en el cual los pacientes carecen de glándulas sudoríparas, tienen desarrollo anormal del pelo y los dientes, y muestran síndrome de hipergammaglobulinemia M. En esta enfermedad, también conocida como **deficiencia de NEMO**, se encontraron mutaciones en el gen que codifica para la proteína NEMO (también conocida como IKKγ, una subunidad de la cinasa IKK), que es un componente esencial de la vía de señalización intracelular que causa la activación del factor de transcripción NFκB (fig. 6-22).

Este grupo de síndromes de hipergammaglobulinemia M muestra que las mutaciones en estos diferentes lugares en la vía desencadenada por ligando CD40 sobre células T que se unen a CD40 sobre células B resulta en un síndrome de inmunodeficiencia similar. Tales pacientes muestran protección reducida contra diversos microorganismos, en su mayor parte bacterias piógenas y micobacterias.

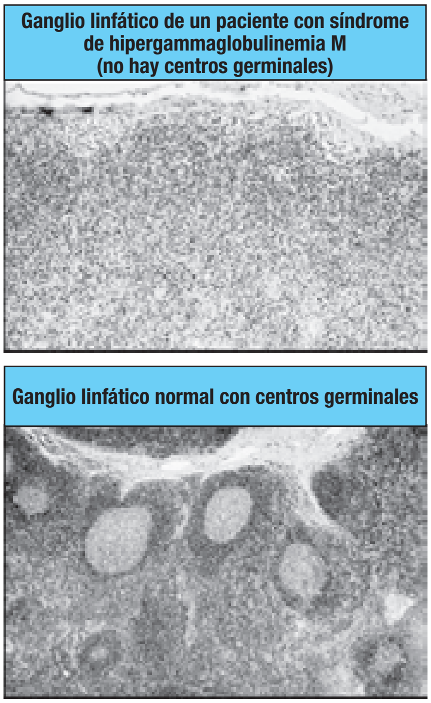
Los pacientes con síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X también tienen defectos de inmunidad celular. Son susceptibles a infección por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*) al cual los macrófagos activados destruyen normalmente. Se cree que esta susceptibilidad se debe, al menos en parte, a la incapacidad de sus células T para suministrar una señal activadora a macrófagos infectados al ocupar el CD40 sobre estas células. Un defecto de la activación de células T también podría contribuir a la profunda inmunodeficiencia en estos pacientes, porque estudios en ratones que carecen de ligando CD40 han revelado incapacidad de las células T específicas para antígenos para expandirse en respuesta a inmunización primaria con antígenos.

Otro tipo de síndrome de hipergammaglobulinemia M es un defecto intrínseco de las células B causado por mutaciones en el gen que codifica para la enzima desaminasa de citidina inducida por activación (AID; sección 4-17). Se relaciona con una forma más leve de inmunodeficiencia que las otras formas del síndrome. Los pacientes con **deficiencia de AID** son más susceptibles que lo normal a infecciones bacterianas graves, pero no a infecciones oportunistas, por ejemplo con *P. jiroveci*. Las células B en estos pacientes no cambian de isotipo de anticuerpo y tienen también gran reducción de la hipermutación somática. La consecuencia es que se acumulan células B inmaduras en centros germinales anormales, lo que produce agrandamiento de los ganglios linfáticos y el bazo. La AID sólo se expresa en células B que han sido desencadenadas para pasar por cambio de clase o hipermutación, lo que demuestra su función singular en estos dos procesos. El grado más leve de inmunodeficiencia relacionado con síndrome de hipergammaglobulinemia M causado por deficiencia de AID en comparación con el vinculado con deficiencia de ligando CD40, CD40 o NEMO, se debe a que la deficiencia de AID sólo causa la falta de respuestas de anticuerpos, mientras que la deficiencia de las otras proteínas se relaciona con defectos de la función de células B y T. En fecha reciente se identificó aun otra causa del síndrome de hipergammaglobulinemia M en un pequeño número de pacientes que tienen hipermutación somática normal y función de AID normal pero cambio de isotipo defectuoso. Queda por definirse esta anomalía genética.

Un cuarto ejemplo de inmunodeficiencia predominantemente humoral es la **inmunodeficiencia variable común (CVID)**. En este síndrome generalmente hay deficiencia de IgM, IgG e IgA juntas. Al menos algunos casos de CVID son familiares. La CVID es un trastorno en el cual está alterada la función de las células B y T y que produce una gama de síntomas. Hay susceptibilidad a infecciones recurrentes, inmunoglobulina sérica disminuida, y respuestas anormales de anticuerpos. En algunos pacientes con CVID también se han informado enfermedades autoinmunitarias y gastrointestinales. Los niños con CVID por lo regular son más susceptibles que lo normal a infecciones del oído medio (otitis media), y pueden presentar infecciones en las articulaciones, huesos y piel, así como en las glándulas parótidas.

La enfermedad no es tan grave como algunas de las otras inmunodeficiencias, y el diagnóstico por lo general no se efectúa sino hasta la adultez. Un porcentaje importante de casos de CVID, y una proporción de menor tamaño de casos de deficiencia de IgA única, se relacionan con un defecto genético de la proteína transmembrana llamada activador transmembrana del receptor similar a TNF e interactor CAML (TACI). Este es el receptor de la citocina BAFF, que es secretada por células dendríticas y proporciona señales coestimuladoras y de supervivencia para la activación y el cambio de clase de células B (sección 9-13).

Otro defecto genético que se ha enlazado a un pequeño porcentaje de personas con CVID es una deficiencia de la molécula coestimuladora ICOS. La ICOS es una molécula coestimuladora inducible que causa regulación ascendente de células T cuando se activan (sección 8-14). Los efectos de la deficiencia de ICOS han confirmado su función esencial en el auxilio de células T para las etapas más tardías de diferenciación de células B, incluso cambio de clase y la formación de células de memoria.


Ganglio linfático de un paciente con síndrome de hipergammaglobulinemia M (no hay centros germinales)

Ganglio linfático normal con centros germinales

Fig. 12-11. Los pacientes con síndrome de hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X son incapaces de activar por completo sus células B. Los tejidos linfoides en pacientes con síndrome de hipergammaglobulinemia M están desprovistos de centros germinales (panel superior), a diferencia de un ganglio linfático normal (panel inferior). La activación de células B por células T es necesaria para el cambio de isotipo y la formación de centros germinales, donde tiene lugar la proliferación extensa de células B. Fotografías cortesía de R. Geha y A. Perez-Atayde.

Deficiencia de desaminasa de citidina inducida por activación (AID)

Inmunodeficiencia variable común

12-11 Los defectos de componentes del complemento causan función inmunitaria humoral defectuosa

Deficiencia del componente C8 del complemento

No sorprende que el espectro de infecciones relacionadas con deficiencias del complemento se superponga considerablemente con el que se observa en sujetos con deficiencias de la producción de anticuerpos (fig. 12-12). Los defectos de la activación de C3, y de C3 en sí, se relacionan con una amplia gama de infecciones piógenas, incluso por *S. pneumoniae*, lo que recalca la importancia de C3 como una opsonina que promueve la fagocitosis de bacterias. En cambio, los defectos de los componentes de ataque de membrana del complemento (C5-C9) tienen efectos más limitados, y originan exclusivamente susceptibilidad a bacterias del género *Neisseria.* Esto indica que la defensa contra estas bacterias, que pueden sobrevivir dentro de las células, está mediada por lisis extracelular por el complejo de ataque de membrana. Los datos de estudios de población grandes efectuados en Japón, donde la infección endémica por *N. meningitidis* es rara, muestran que el riesgo cada año de infección por este microorganismo es de alrededor de 1 en 2 000 000 para una persona sana. Esto se compara con un riesgo de 1 en 200 en la misma población para una persona con una deficiencia hereditaria de una de las proteínas del complejo de ataque de membrana (incremento de 10 000 veces). Los componentes tempranos de la vía del complemento clásica tienen particular importancia para la eliminación de complejos inmunitarios y células apoptósicas, que pueden causar alteraciones patológicas importantes en enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico. En el capítulo 14 se comenta este aspecto de la deficiencia hereditaria de complemento.

Edema angioneurótico hereditario

Otro grupo de enfermedades se produce por defectos de las proteínas que controlan el complemento. Las personas que carecen de factor acelerador de descomposición (DAF) y CD59, que protegen la superficie de las células del cuerpo contra activación de complemento, destruyen sus propios eritrocitos. Esto origina la hemoglobinuria paroxística nocturna (sección 2-22). Una consecuencia más notoria de la pérdida de una proteína reguladora del complemento se observa en pacientes con defectos del inhibidor de C1, que causan el síndrome conocido como **edema angioneurótico hereditario**. Además de inhibir las proteasa de serina C1r y C1s y, de este modo, regular el inicio de la vía clásica de la activación del complemento, el inhibidor de C1 inhibe dos proteasa de serina que participan

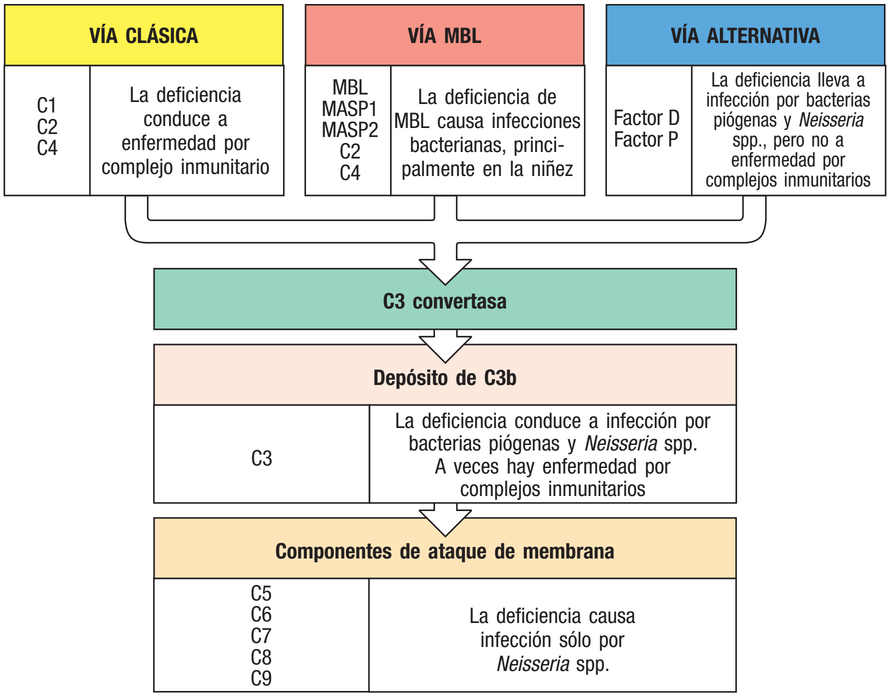

VÍA CLÁSICA
C1
C2
C4
La deficiencia conduce a enfermedad por complejo inmunitario
VÍA MBL
MBL
MASP1
MASP2
C2
C4
La deficiencia de MBL causa infecciones bacterianas, principalmente en la niñez
VÍA ALTERNATIVA
Factor D
Factor P
La deficiencia lleva a infección por bacterias piógenas y *Neisseria* spp., pero no a enfermedad por complejos inmunitarios
C3 convertasa
Depósito de C3b
C3
La deficiencia conduce a infección por bacterias piógenas y *Neisseria* spp. A veces hay enfermedad por complejos inmunitarios
Componentes de ataque de membrana
C5
C6
C7
C8
C9
La deficiencia causa infección sólo por *Neisseria* spp.

Fig. 12-12. Los defectos de los componentes del complemento se relacionan con susceptibilidad a ciertas infecciones y acumulación de complejos inmunitarios. Los defectos de los componentes tempranos de la vía alternativa y de C3 llevan a susceptibilidad a patógenos extracelulares, en particular bacterias piógenas. Los defectos de los componentes tempranos de la vía clásica afectan de modo predominante el procesamiento de complejos inmunitarios y la eliminación de células apoptósicas, lo que causa enfermedad por complejos inmunitarios. La deficiencia de la lectina fijadora de manosa (MBL), la molécula de reconocimiento de la vía de lectina fijadora de manosa, se relaciona con infecciones bacterianas, principalmente en etapas tempranas de la niñez. Los defectos de los componentes de ataque de membrana sólo se relacionan con susceptibilidad a cepas de especies de *Neisseria,* los agentes causales de meningitis y gonorrea, lo que indica que la vía efectora tiene importancia principalmente en la defensa contra estos microorganismos.

en la activación por contacto del sistema de coagulación de la sangre: factor XIIa (factor Hageman activado) y calicreína.

La deficiencia de inhibidor de C1 ocasiona incapacidad para regular las vías tanto de coagulación de la sangre como de activación del complemento, lo que conduce a producción excesiva de mediadores vasoactivos que causan acumulación de líquido en los tejidos (edema) e hinchazón de la epiglotis que puede originar sofocación. Estos mediadores son bradicinina, producida por el desdoblamiento del cininógeno de alto peso molecular por calicreína, y la cinina C2, producida por la actividad de C1s sobre C2b.

Las deficiencias de lectina fijadora de manosa (MBL), que inicia la activación del complemento en la inmunidad innata (sección 2-12), se observan con relativa frecuencia (5% de la población). La deficiencia de MBL puede relacionarse con una inmunodeficiencia leve con un exceso de infección bacteriana en etapas tempranas de la niñez.

12-12 Los defectos en células fagocíticas permiten infecciones bacterianas diseminadas

Las deficiencias del número o la función de fagocitos pueden relacionarse con inmunodeficiencia grave; de hecho, la falta total de neutrófilos es incompatible con la supervivencia en un ambiente normal. Hay tres tipos de inmunodeficiencias por fagocitos, causadas por genes que codifican para proteínas que controlan la producción de fagocitos, la interacción con fagocitos, y la destrucción de microorganismos por fagocitos, respectivamente. Cada una se considera a su vez. Las deficiencias de la producción de neutrófilos **(neutropenias)** hereditarias se clasifican como **neutropenia congénita grave** o como **neutropenia cíclica**. En la neutropenia congénita grave, que puede heredarse como un rasgo dominante o recesivo, el recuento de neutrófilos es muy bajo en forma persistente, de menos de 0.2×10^9 por litro de sangre (las cifras normales son de 3 a 5.5×10^9/L), y la supervivencia de los pacientes depende de un trasplante exitoso de médula ósea. La neutropenia cíclica es una enfermedad heredada autosómica dominante en la cual el número de neutrófilos fluctúa desde casi normal hasta muy bajo o nulo, con un tiempo de ciclo de aproximadamente 21 días. Otras células derivadas de la médula ósea (monocitos, plaquetas, linfocitos y reticulocitos) pasan por fluctuaciones de menor magnitud numérica con la misma periodicidad.

Sorprende que las mutaciones de la elastasa de neutrófilo de ser humano (*ELA2*) causen neutropenia cíclica, y una fracción importante de la neutropenia congénita grave dominante. Las mutaciones llevan a la producción de elastasas disfuncionales y esto, a su vez, da pie a la producción de una proteína intracelular tóxica que bloquea la maduración de neutrófilos. En tres pacientes con neutropenia se han detectado mutaciones heterocigotas en el oncogén *GFI1,* que codifica para un represor transcripcional. Este dato surgió a partir de la observación inesperada de que los factores que carecen de la proteína *Gfi1* son neutropénicos. Análisis más minuciosos revelaron que la mutación en el ratón *Gfi1* afecta la expresión de *Ela2,* lo que proporciona un enlace entre estos dos genes en una vía común de diferenciación de célula mieloide. El modo en que la elastasa mutante causa un ciclo de 21 días en la neutropenia, y los efectos sobre otros tipos de células de la médula ósea, aún son un misterio.

La neutropenia intermitente también es característica de sujetos con **síndrome de Shwachman-Diamond**, otro ejemplo raro de una inmunodeficiencia autosómica recesiva. Este síndrome se caracteriza por anomalías esqueléticas, insuficiencia pancreática exocrina, y disfunción de la médula ósea. En 89% de los individuos no emparentados que padecen síndrome de Shwachman-Diamond se ha identificado una mutación en un gen llamado *SBDS* . El *SBDS* es un miembro de una familia de genes que incluye aquellos comprendidos en el procesamiento del RNA, lo que sugiere que el síndrome quizá se deba a una disfunción del metabolismo del RNA esencial para la hematopoyesis, la condrogénesis (formación de cartílago), y el desarrollo del páncreas exocrino.

Los defectos de la migración de células fagocíticas hacia sitios de infección extravasculares pueden causar inmunodeficiencia grave. Los leucocitos llegan a esos lugares al migrar desde vasos sanguíneos en un proceso estrechamente regulado (fig. 2-49). La primera etapa es la adhesión rodante de leucocitos a células endoteliales, por medio de la unión de un ligando tetrasacárido fucosilado conocido como sialil-Lewis^X sobre el leucocito a E-selectina y P-selectina sobre el endotelio. La segunda etapa es la adhesión estrecha de los leucocitos al endotelio mediante la unión de integrinas β_2 de leucocitos como CD11b:CD18 (Mac-1: CR3) a contrarreceptores sobre células endoteliales. La tercera y última etapa es la transmigración de leucocitos a través del endotelio a lo largo de gradientes de quimiocinas que se originan en el sitio de lesión en el tejido.

Deficiencia de adhesión de leucocitos

Las deficiencias de las moléculas comprendidas en cada una de estas etapas pueden evitar que los neutrófilos y macrófagos lleguen a sitios de infección para ingerir y destruir bacterias. Se ha descrito adhesión con rodamiento reducida en pacientes con falta de antígeno sialil-Lewis^X causada por deficiencia de un transportador GDP-fucosa que participa en la fucosilación durante la biosíntesis de sialil-Lewis^X. Las deficiencias de la integrina de leucocito CD18 subunidad β_2 común evitan la migración de leucocitos hacia sitios de infección al suprimir la capacidad del leucocito para adherirse de manera estrecha al endotelio, y son la causa de **deficiencia de adhesión de leucocitos**. Un tercer defecto genético que evita la migración de neutrófilos se identificó en el gen *Rac2*. La proteína Rac2 es un miembro de la familia Rho de GTPasas que regula la activación de neutrófilos y la función del citosqueleto. Todas estas deficiencias llevan a infecciones que son resistentes a la antibioticoterapia, y persisten a pesar de una respuesta inmunitaria adaptativa celular y humoral al parecer eficaz. La neutropenia adquirida relacionada con quimioterapia, enfermedad maligna, o anemia aplásica, también muestra vínculo con un espectro similar de infecciones bacterianas piógenas graves.

El síndrome de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis **(WHIM)** es una neutropenia rara que a últimas fechas se ha enlazado con una mutación heterocigota en el gen que codifica para el receptor de quimiocina CXCR4. Si bien la expresión de superficie de CXCR4 es normal, la mutación parece afectar el dominio de la cola citoplásmica. CXCR4 es el receptor para CXCL12, y se expresa por células mieloides, células B, y células T indiferenciadas, así como por neuronas. Hay menos células B en la circulación que lo normal, y la enfermedad se relaciona con hipogammaglobulinemia, aunque los pacientes pueden montar una respuesta de anticuerpos casi normal con la inmunización. Los individuos afectados por esta enfermedad están predispuestos a infecciones crónicas por virus del papiloma, según queda de manifiesto por grandes números de verrugas cutáneas y cervicouterinas.

Enfermedad granulomatosa crónica

Casi todos los otros defectos conocidos de las células fagocíticas afectan su capacidad para destruir bacterias intracelulares o ingerir bacterias extracelulares (fig. 12-13). Los pacientes con **enfermedad granulomatosa crónica** son muy susceptibles a infecciones bacterianas y micóticas, y forman granulomas como resultado de incapacidad para destruir bacterias fagocitadas (fig. 8-44). El defecto en este caso yace en la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS), como el

Tipo de defecto/nombre del síndrome	Infecciones u otras enfermedades relacionadas
Deficiencia de adhesión de leucocitos	Infecciones bacterianas piógenas diseminadas
Enfermedad granulomatosa crónica	Infección intracelular y extracelular, granulomas
Deficiencia de G6DP	Explosión respiratoria defectuosa, infección crónica
Deficiencia de mieloperoxidasa	Destrucción intracelular defectuosa, infección crónica
Síndrome de Chédiak-Higashi	Infección intracelular y extracelular, granulomas

Fig. 12-13. Los defectos en células fagocíticas se relacionan con persistencia de infección bacteriana. Los defectos de las integrinas de leucocito con una subunidad β_2 (CD18) común, o los defectos del ligando de selectina, sialil-Lewis^x, evitan la adhesión de células fagocíticas y la migración de las mismas hacia sitios de infección (deficiencia de adhesión de leucocitos). La explosión respiratoria es defectuosa en la enfermedad granulomatosa crónica, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), y la deficiencia de mieloperoxidasa. En la enfermedad granulomatosa crónica, las infecciones persisten porque la activación de macrófagos es defectuosa, lo que lleva a estimulación crónica de células T CD4 y, en consecuencia, a granulomas. La fusión de vesículas en fagocitos es defectuosa en el síndrome de Chédiak-Higashi. Estas enfermedades ilustran la función crucial de los fagocitos en la eliminación y destrucción de bacterias patógenas.

anión superóxido (sección 2-4). El descubrimiento del defecto molecular en esta enfermedad apoyó la idea de que éstas destruían a las bacterias de modo directo; desde entonces tal idea se ha puesto en duda por el dato de que la generación de ROS en sí es insuficiente para destruir microorganismos blanco. Ahora se cree que las ROS causan un flujo de entrada de iones K^+ hacia la vacuola fagocítica, lo que aumenta el pH hasta la cifra óptima para acción de péptidos y proteínas microbicidas, que son los agentes clave en la destrucción de microorganismos invasores.

Varios defectos genéticos, que afectan cualquiera de las cuatro proteínas constituyentes de la NADPH oxidasa expresada sobre neutrófilos y monocitos (sección 2-4) pueden causar enfermedad granulomatosa crónica. Quienes la padecen tienen infecciones bacterianas crónicas, que en algunos casos llevan a la formación de granulomas. Las deficiencias de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de mieloperoxidasa también alteran la destrucción bacteriana intracelular y llevan a un fenotipo similar, aunque menos grave. Por último, en el **síndrome de Chédiak-Higashi**, un síndrome complejo caracterizado por albinismo parcial, función anormal de plaquetas, e inmunodeficiencia grave, un defecto en una proteína llamada CSH1, que participa en la formación y tráfico de vesículas intracelulares, causa falta de fusión apropiada de lisosomas y fagosomas; los fagocitos en estos pacientes tienen gránulos agrandados y alteración de la capacidad de destrucción intracelular. Este defecto también altera la vía secretoria general; las consecuencias de esto se describen en la sección 12-19.

12-13 Los defectos de la diferenciación de células T pueden dar por resultado inmunodeficiencias combinadas graves

Aun cuando los pacientes con defectos de células B pueden afrontar muchos patógenos de manera adecuada, quienes tienen defectos del desarrollo de células T son muy susceptibles a una amplia gama de agentes infecciosos. Esto demuestra la función fundamental de la diferenciación y maduración de células T en respuestas inmunitarias adaptativas a casi todos los antígenos. Dado que esos pacientes no hacen respuestas de anticuerpos dependientes de células T ni respuestas inmunitarias mediadas por células, específicas, y, así, no pueden crear memoria inmunitaria, se dice que sufren **inmunodeficiencia combinada grave (SCID)**.

Varios defectos genéticos pueden llevar al fenotipo de SCID. Un denominador común en todos los niños con SCID es un paro intrínseco de la diferenciación de células T, a menudo relacionado con diferenciación defectuosa de células B y en algunos tipos genéticos también deficiencias en linfocitos citolíticos. Los niños afectados sufren infecciones oportunistas graves, por adenovirus, virus de Epstein-Barr, *Candida albicans* y *P. jiroveci*, y normalmente mueren durante el primer año de vida a menos que reciban anticuerpos y trasplante de médula ósea. En la figura 12-14 se enumeran las principales causas de SCID.

La **SCID ligada al cromosoma X (XSCID)** es la forma más frecuente de SCID y a veces se conoce como la "enfermedad del niño de la burbuja" en honor a un niño con XSCID que vivió en una burbuja protectora durante más de un decenio antes de morir luego de un trasplante fallido de médula ósea. Los pacientes con XSCID tienen una mutación en el gen que codifica para la cadena gamma común (γ_c) del receptor de interleucina-2 (IL-2R). Varios receptores de citocinas, incluso los de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 comparten γ_c y, de este modo, todos son defectuosos en este tipo de SCID. Como resultado de este defecto genético, las células T y linfocitos citolíticos no se desarrollan normalmente, mientras que el número de células B es normal, pero no su función. Un tipo de SCID indistinguible en clínica y en los datos inmunitarios, se relaciona con una mutación desactivadora en una de las proteínas en la vía de señalización provenientes de la γ_c y otros receptores de citocinas, la cinasa Jak3 (sección 6-23). Esta mutación causa desarrollo de células T y linfocitos citolíticos anormales, pero no hay afección del desarrollo de células B.

Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X

Otras inmunodeficiencias en seres humanos y ratones han descubierto algunas de las funciones de citocinas individuales y sus receptores en el desarrollo de células T y linfocitos citolíticos. Por ejemplo, se ha informado el caso de un niño con SCID que carecía de tales linfocitos y células T pero que tenía genes normales

Fig. 12-14. Síndromes de inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Se listan las causas conocidas en seres humanos y ratones. Se proporcionan el gen defectuoso, el proceso celular afectado, y el fenotipo de células T, B y linfocitos citolíticos. ADA, desaminasa de adenosina.

Enfermedad	Defecto de gen	Mecanismo afectado	Fenotipo	
			Humano	Ratón
XSCID	Cadena γ del receptor de IL-2	Señalización de citocina	$T^-B^+NK^-$	$T^-B^-NK^-$
	JAK3	Señalización de citocina	$T^-B^+NK^-$	$T^-B^-NK^-$
	Receptor de IL-7	Señalización de citocina	$T^-B^+NK^+$	$T^-B^-NK^+$
Deficiencia de RAG Síndrome de Omenn	*RAG1*	Recombinación de receptor de antígeno	$T^-B^-NK^+$	$T^-B^-NK^+$
	RAG2	Recombinación de receptor de antígeno	$T^-B^-NK^+$	$T^-B^-NK^+$
	Artemis	Recombinación de receptor de antígeno	$T^-B^-NK^+$	$T^-B^-NK^+$
Deficiencia de ADA	*ADA*	Metabolismo	$T^-B^-NK^-$	$T^-B^-NK^-$

para γ_c y cinasa Jak3. Resultó que tenía deficiencia de la cadena β común, β_c, compartida por los receptores de IL-2 e IL-15. Este caso único, y ratones con mutaciones dirigidas del gen que codifica para la cadena β definen una función clave para IL-15 como un factor del crecimiento para el desarrollo de linfocitos citolíticos y una función para la IL-15 en la maduración y el tráfico de células T. Los ratones con mutaciónes dirigidas en IL-15 o en la cadena α de su receptor, carecen de linfocitos citolíticos y tienen desarrollo relativamente normal de células T, pero muestran dirección de células T reducida hacia tejidos linfoides periféricos, y disminución del número de células T positivas para CD8.

Los seres humanos que tienen una deficiencia de la cadena α del receptor de IL-7 carecen de células T pero tienen cifras normales de linfocitos citolíticos, lo que ilustra que la señalización de IL-7 es esencial para el desarrollo de células T, pero no para el de linfocitos citolíticos. En seres humanos y ratones cuyas células T muestran producción defectuosa de IL-2 después de estimulación de receptores, el desarrollo de células T es normal. Los efectos más limitados de los defectos individuales de citocinas difieren con los defectos globales en el desarrollo de células T y linfocitos citolíticos en pacientes con XSCID.

Al igual que en todas las deficiencias graves de células T, los pacientes con XSCID no forman respuestas de anticuerpos eficaces contra la mayor parte de antígenos, aunque sus células B parecen normales. Dado que el defecto genético está en el cromosoma X, es posible determinar si la falta de función de células B es sólo una consecuencia de la falta de auxilio de células T al examinar desactivación del cromosoma X en células B de portadoras no afectadas (sección 12-9). Casi todas las células B positivas para IgM indiferenciadas de portadoras de XSCID han desactivado el cromosoma X defectuoso en lugar del normal, lo que muestra que el desarrollo de células B está afectado por la cadena γ_c, pero no depende por completo de ella. Las células B de memoria maduras que han pasado por cambio de clase han desactivado el cromosoma X defectuoso casi sin excepción. Esto podría reflejar el hecho de que la cadena γ_c también forma parte de los receptores para IL-4 e IL-21. Así, las células B que carecen de esta cadena tendrán receptores de IL-4 e IL-21 defectuosos, y no proliferarán en respuesta de anticuerpos dependientes de células T (sección 9-4).

Deficiencia de desaminasa de adenosina

Un segundo tipo de SCID heredado de manera autosómica se debe a **deficiencia de desaminasa de adenosina (ADA)** y de **fosforilasa de nucleótidos de purina (PNP)**. Estos defectos enzimáticos afectan la degradación de la purina, y ambos dan por resultado acumulación de metabolitos de nucleótido que son en particular tóxicos para las células T en desarrollo. En tales pacientes también hay grave afección de las células B, más en la deficiencia de ADA que en la de PNP.

12-14 Los defectos del reordenamiento de gen que codifican los receptores de antígenos originan SCID

Un tercer grupo de defectos que lleva a SCID son los que causan fallas del reordenamiento del DNA en linfocitos en desarrollo. Por ejemplo, los defectos en el gen *RAG-1* o *RAG-2* dan por resultado la suspensión del desarrollo de linfocitos por la incapacidad para reordenar los genes de receptores de antígenos. De este modo, hay una falta completa de células T y B en ratones con defectos producidos por procedimientos de ingeniería genética en los genes *RAG*, y en pacientes con formas de SCID heredadas de manera autosómica, que carecen de proteína RAG funcional. Hay otros niños con mutaciones en *RAG-1* o *RAG-2* que producen una pequeña cantidad de proteína RAG funcional, lo que permite una pequeña cantidad de recombinación V(D)J. Este último grupo sufre una enfermedad distintiva y grave llamada **síndrome de Omenn**, en el cual, además de incremento de la susceptibilidad a múltiples infecciones oportunistas, hay datos clínicos muy similares a los de la enfermedad de injerto contra hospedador (sección 14-35), con exantemas, eosinofilia, diarrea y agrandamiento de los ganglios linfáticos. En estos niños desafortunados se encuentran números normales o aumentados de células T, todas las cuales están activadas. Una posible explicación para este fenotipo es que las cifras muy bajas de actividad de RAG permiten cierta recombinación limitada del gen que codifica al receptor de células T. Aun así, no se encuentran células B, y tal vez éstas tengan necesidades más estrictas de actividad de RAG. Las células T que se producen en pacientes con síndrome de Omenn tienen un repertorio de receptores anormal y muy restringido, tanto en el timo como en la periferia, donde han pasado por activación y expansión clonal. Los datos clínicos sugieren fuertemente que las células T periféricas reaccionan con antígenos propios, y son la causa del fenotipo de injerto contra hospedador.

Síndrome de Omenn

Otro grupo de pacientes con SCID autosómica tiene un fenotipo muy similar al de una cepa de ratones mutantes llamada *scid*; los ratones *scid* tienen sensibilidad anormal a radiación ionizante, a la vez que tienen SCID. Producen muy pocas células T y B maduras porque hay falla del reordenamiento de DNA en sus linfocitos en desarrollo; sólo se observan raras uniones VJ o VDJ, y casi todas éstas son anormales. El defecto subyacente en ratones SCID yace en la enzima proteincinasa dependiente de DNA (DNA-PK$_{CS}$), que participa en el reordenamiento de gen que codifica el receptor de antígeno (sección 4-5). Una mutación diferente que se encuentra en algunas personas con SCID autosómica ocurre en la proteína Artemis, que actúa en la misma vía que la DNA-PK$_{CS}$. Artemis es una exonucleasa que forma un complejo con DNA-PK$_{CS}$, y es activada por la misma. La función normal del complejo de Artemis:DNA-PK$_{CS}$ es abrir las estructuras horquilla que permiten la formación de las uniones VDJ, para completar el proceso de recombinación de VDJ.

Otros defectos en enzimas comprendidas en la reparación y la recombinación de DNA se relacionan con combinaciones de inmunodeficiencia, incremento de la sensibilidad a los efectos perjudiciales de la radiación ionizante, y la aparición de cáncer. Un ejemplo es el **síndrome de Bloom**, una enfermedad causada por mutaciones en una DNA helicasa, una enzima que desenrolla DNA bicatenario. Otro es la **ataxia-telangiectasia (AT)**, en la cual el defecto subyacente es una proteína llamada ATM (mutada de ataxia-telangiectasia), que contiene un dominio de cinasa que se cree participa en la señalización intracelular en respuesta a daño de DNA. La enzima DNA ligasa IV, que une al DNA en la recombinación V(D)J (sección 4-5), falta en un pequeño grupo de pacientes que tienen un síndrome similar a la ataxia-telangiectasia, en el cual hay alteraciones de la recombinación de V(D)J y del cambio de clase. La DNA ligasa IV es un componente de la vía de unión terminal no homóloga general de reparación de DNA, y une DNA roto en diversos procesos de reparación. La reparación defectuosa de roturas de DNA también causa aumento de la susceptibilidad a cáncer, en tejidos linfoides y de otros tipos.

12-15 Los defectos de señalización desde receptores de antígenos de células T pueden causar inmunodeficiencia grave

Se han descrito varios defectos genéticos que interfieren con la señalización por medio de receptores de células T y, con la activación necesaria las mismas para una respuesta inmunitaria adaptativa. Los pacientes que carecen de cadenas CD3γ tienen cifras bajas de receptores de células T en la superficie celular, y respuestas defectuosas de éstas. Los pacientes que producen cifras bajas de cadenas CD3ε mutantes también tienen deficiencia de la activación de células T. Aunque no es estrictamente clasificable como SCID, se han descrito pacientes que producen una forma defectuosa de la proteína citosólica tirosincinasa ZAP-70, que transmite señales desde el receptor de célula T (sección 6-11). Las células T CD4 surgen del timo en cantidades normales, mientras que faltan las células T CD8. De cualquier modo, las células T CD4 que maduran no muestran respuesta a estímulos que normalmente activan a las células mediante el receptor de células T, y los pacientes con ZAP-70 defectuosa muestran inmunodeficiencia grave. Otro defecto de la señalización de linfocitos que conduce a inmunodeficiencia grave se produce por mutaciones de la tirosinfosfatasa CD45. Los seres humanos y los ratones con deficiencia de CD45 muestran notoria reducción del número de células T periféricas, y maduración de células B anormales.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

El **síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** proporcionó nueva información acerca de la base molecular de la señalización y la formación de sinapsis inmunitarias entre diversas células en el sistema inmunitario. La enfermedad también afecta plaquetas, y se describió por vez primera como un trastorno de la coagulación de la sangre, pero también se relaciona con inmunodeficiencia por la función alterada de linfocitos, que causa la reducción de células T, citotoxicidad de linfocitos citolíticos defectuosa, y falla de las respuestas de anticuerpos contra bacterias encapsuladas. El WAS se origina por un gen defectuoso en el cromosoma X, que codifica una proteína llamada proteína WAS (WASP). La WASP se expresa en todas las líneas de células hematopoyéticas, y probablemente es un regulador clave del desarrollo y la función de linfocitos y plaquetas por medio de sus efectos sobre el citosqueleto de actina, que es crucial para la formación de sinapsis inmunitarias y la polarización de células T efectoras (sección 8-22). En fecha reciente también se ha sugerido que la WASP es necesaria para la función supresora de células T_{reg} naturales. La WASP tiene una función clave en la transducción de señales hacia la estructura del citoesqueleto de células porque activa el complejo Arp2/3, que es esencial para iniciar la polimerización de actina. En pacientes con WAS, y en ratones en los cuales se ha efectuado deleción del gen que codifica WASP, las células T no muestran respuesta normal a mitógenos, o a la formación de enlaces cruzados de sus receptores de células T. Se sabe que varias vías de señalización que parten del receptor de células T activan a la WASP. Una vía comprende la proteína andamio SLP-76, que sirve como el sitio de unión para una proteína adaptadora, Nck, que a su vez se une a WASP. Esta última también puede ser activada mediante proteínas de unión a GTP pequeñas, entre las que destacan Cdc42 y Rac1, que pueden activarse a sí mismas por medio de la señalización por receptor de células T mediante la proteína adaptadora Vav.

12-16 Los defectos genéticos de la función del timo que bloquean el desarrollo de células T causan inmunodeficiencias graves

Durante muchos años se ha conocido un trastorno del desarrollo del timo, relacionado con SCID y falta de pelo en el cuerpo, en ratones; la cepa mutante se llama de modo descriptivo ***nude*** (sección 7-7). Se ha descrito un número pequeño de niños con el mismo fenotipo. Tanto en ratones como en seres humanos este síndrome se produce por mutaciones en un gen llamado *FOXN1* (también conocido como *WHN*), que está en el cromosoma 17 en seres humanos y codifica un factor de transcripción expresado de manera selectiva en la piel y el timo. FOXN1 es necesario para la diferenciación del epitelio del timo y la formación de un timo funcional. En pacientes con una mutación en *FOXN1*, la falta de función del timo evita el desarrollo de células T dependientes del timo. En muchos casos, el desarrollo de células B es normal en individuos que tienen la mutación, pero la respuesta a casi todos los patógenos está muy alterada por falta de células T.

El **síndrome de DiGeorge** es otro trastorno en el cual el epitelio del timo no se desarrolla normalmente, lo que origina SCID. La anomalía genética que subyace este trastorno complejo del desarrollo es una deleción en una copia del cromosoma 22. La extensión de la deleción varía entre 1.5 y 5 megabases; la deleción de menor tamaño que causa el síndrome contiene alrededor de 24 genes. El gen importante dentro de este intervalo es *TBX1*, que codifica un factor de transcripción, secuencia T-caja 1. El síndrome de DiGeorge se produce por la deleción de una copia única de este gen. Sin el ambiente tímico inductivo apropiado las células T no pueden madurar, y hay alteración de la producción de anticuerpos dependiente de células T y de la inmunidad celular. Los pacientes que presentan este síndrome tienen concentraciones normales de inmunoglobulina sérica, pero falta de desarrollo del timo y las paratiroides, o desarrollo incompleto de los mismos, con grados variables de inmunodeficiencia de células T.

Los defectos de la expresión de moléculas del MHC pueden llevar a inmunodeficiencia grave como resultado de los efectos sobre la selección positiva de células T en el timo. Los individuos con **síndrome del linfocito desnudo** carecen de expresión de todas las moléculas del MHC de clase II sobre sus células. Como el timo carece de moléculas del MHC de clase II, las células T CD4 no pueden seleccionarse de modo positivo, y pocas se desarrollan. Las células presentadoras de antígenos en estos individuos también carecen de moléculas del MHC de clase II; de esta manera, las pocas células T CD4 que se desarrollan no pueden ser estimuladas por antígenos. La expresión del MHC de clase I es normal, y las células T CD8 se desarrollan de manera habitual. Esas personas sufren inmunodeficiencia grave, lo que ilustra la importancia fundamental de las células T CD4 en la inmunidad adaptativa a casi todos los patógenos.

La deficiencia de MHC de clase II no se produce por mutaciones en los genes que codifican para MHC, sino por mutaciones en uno de varios genes que codifican para proteínas reguladoras de gen, que se necesitan para la activación transcripcional de promotores del MHC de clase II. En pacientes que no expresan moléculas del MHC de clase II se han definido cuatro defectos genéticos que se complementan (conocidos como grupos A, B, C y D), lo que sugiere que para la expresión normal de estas proteínas se necesitan los productos de al menos cuatro genes. Se han identificado los genes que corresponden a cada grupo de complementación: el *transactivador del MHC de clase II*, o *CIITA*, está mutado en el grupo A, y los genes *RFXANK*, *RFX5*, y *RFXAP* están mutados en los grupos B, C y D, respectivamente. Los tres últimos codifican para proteínas que son componentes de un complejo multimérico, RFX, que participa en el control de la transcripción. RFX se une a una secuencia de DNA llamada una caja X, que está presente en la región promotora de todos los genes que codifican el MHC de clase II.

En un pequeño número de pacientes que casi no tienen moléculas del MHC de clase I de superficie celular se ha observado una inmunodeficiencia más limitada, relacionada con infecciones bacterianas respiratorias crónicas, y ulceración de la piel con vasculitis, una enfermedad conocida como **deficiencia del MHC de clase I**. Los afectados tienen cifras normales de mRNA que codifica a moléculas del MHC de clase I y producción normal de proteínas del MHC de clase I, pero muy pocas de las proteínas llegan a la superficie celular. Este defecto es similar al que se observa en las células mutantes *TAP* mencionadas en la sección 5-2, y en pacientes con deficiencia de MHC de clase I se han encontrado mutaciones de *TAP1* o *TAP2*, que codifican para las subunidades del transportador de péptido. Por analogía con la deficiencia del MHC de clase II, la falta de moléculas del MHC de clase I sobre la superficie de células epiteliales del timo da por resultado falta de células T CD8 que expresen el receptor de célula T α:β, pero los pacientes tienen células T CD8 γ:δ, cuyo desarrollo es independiente del timo. Las personas con deficiencia del MHC de clase I no son anormalmente susceptibles a infecciones víricas, lo cual es sorprendente dada la función clave de la presentación del MHC de clase I y de células T CD8 α:β citotóxicas en el combate de infecciones víricas. Sin embargo, evidencia de vías independientes de TAP para la presentación de ciertos péptidos por moléculas del MHC de clase I, y el fenotipo clínico de

Deficiencia del MHC de clase I

pacientes con deficiencia de TAP1 y TAP2, indican que estas vías quizá sean suficientes para permitir el control de virus.

12-17 Las vías normales de la defensa del hospedador contra bacterias intracelulares se establecen con exactitud por deficiencias genéticas de IFN-γ e IL-12, y sus receptores

Se ha identificado un pequeño número de familias que tienen varios miembros que sufren ataques persistentes y finalmente letales por patógenos intracelulares, en especial micobacterias y salmonelas. Estas personas, en forma típica, sufren infección por cepas de micobacterias no tuberculosas, ambientales, omnipresentes, como *Mycobacterium avium.* También presentan infección diseminada luego de vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), *Mycobacterium bovis*, la cepa de *M. bovis* que se utiliza como vacuna viva contra *M. tuberculosis.* La susceptibilidad a tales infecciones es conferida por diversas mutaciones que suprimen la función de cualquiera de los que siguen: la citocina IL-12; el receptor de IL-12, o el receptor para interferón (IFN)-γ y su vía de señalización. Se han encontrado mutaciones en la subunidad p40 de IL-12, la cadena β_1 del receptor de IL-12, y las dos subunidades (R1 y R2) del receptor de IFN-γ. p40 es compartido por IL-12 e IL-23; así, la deficiencia de p40 puede causar deficiencia de ambas interleucinas. En seres humanos, una mutación en STAT1, una proteína en la vía de señalización activada después de ligadura del receptor de IFN-γ, también se relaciona con incremento de la susceptibilidad a infecciones por micobacterias. Se observa susceptibilidad similar a infección bacteriana intracelular en ratones que tienen mutaciones inducidas en estos mismos genes, y en aquellos que carecen de factor de necrosis tumoral (TNF)-α o el gen que codifica para el receptor p55 de TNF. Aún no está claro porqué la tuberculosis en sí no se observa más a menudo en quienes tienen dichos defectos, en especial porque *M. tuberculosis* es más virulento que *M. avium* y *M. bovis.*

Las micobacterias y las salmonelas entran a células dendríticas y macrófagos, donde se pueden reproducir y multiplicar. Al mismo tiempo, desencadenan una respuesta inmunitaria que ocurre en varias etapas y finalmente controla la infección con la ayuda de células T CD4. En primer lugar, las lipoproteínas y los peptidoglucanos en la superficie de las bacterias ligan receptores sobre macrófagos y células dendríticas conforme entran a las células. Estos receptores comprenden a los de tipo Toll (TLR) (sección 2-7), en particular TLR-2, y el receptor de manosa, y su ligadura estimula la producción de óxido nítrico (NO) dentro de las células, que es tóxico para las bacterias. La señalización por los TLR estimula la liberación de IL-12, que a su vez impulsa a los linfocitos citolíticos para producir IFN-γ durante la fase temprana de la respuesta inmunitaria. IL-12 también estimula a células T CD4 específicas para antígenos para que liberen IFN-γ y TNF-α. Estas citocinas activan y reclutan más macrófagos hacia el sitio de infección, lo que origina la formación de granulomas (sección 8-33).

La función clave del IFN-γ en la activación de macrófagos para destruir bacterias intracelulares se ilustra de modo notorio por la falta de control de infección en pacientes que tienen deficiencia genética de una u otra de las dos subunidades de su receptor. En ausencia total de expresión de receptor de IFN-γ, la formación de granuloma está muy reducida, lo que muestra una participación de este receptor en la formación de granuloma. En cambio, si la mutación subyacente se relaciona con la presencia de concentraciones bajas de receptor funcional, se forman granulomas, pero los macrófagos dentro de ellos no están suficientemente activados como para que sean capaces de controlar la división y diseminación de las micobacterias. Tiene importancia recordar que esta cascada de reacciones de citocina ocurre en el contexto de interacciones de cognado entre células T CD4 específicas para antígeno y los macrófagos y las células dendríticas que albergan las bacterias intracelulares. La ligadura de receptor de célula T y la coestimulación del fagocito por la interacción entre CD40 y ligando CD40, envía señales que ayudan a activar fagocitos infectados para destruir las bacterias intracelulares.

Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X e inmunodeficiencia

Se han informado infecciones por micobacterias poco comunes en varios pacientes con deficiencia de NEMO (sección 12-10). Esto lleva a activación alterada de NFκB y, de esta manera, afecta muchas respuestas celulares, incluso las respuestas a ligandos de TLR, y TNF-α, que estimulan esta vía de señalización. La conclusión a la que se llega a partir de estas enfermedades es que las vías controladas por TLR y NFκB parecen tener importancia en respuestas inmunitarias contra un conjunto de patógenos no relacionados, mientras que la vía de IL-12/IL-23/IFN-γ tiene especial importancia en la inmunidad a micobacterias y salmonelas, pero no a otros patógenos.

12-18 El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X se relaciona con infección letal por virus de Epstein-Barr y con la aparición de linfomas

El virus de Epstein-Barr antes mencionado (sección 12-2) puede transformar linfocitos B, y se utiliza para inmortalizar clonas de células B en el laboratorio. Por lo común, la transformación no sucede *in vivo* en seres humanos porque la infección por el EBV se controla de modo activo y se mantiene en un estado latente por células T citotóxicas con especificidad para células B que expresan antígenos de EBV. No obstante, cuando hay inmunodeficiencia de células T, este mecanismo de control puede fallar, y aparecer un linfoma de células B en potencia letal. Una de las situaciones en las cuales ocurre esto es la rara inmunodeficiencia **síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X**, que se produce por mutaciones en un gen denominado gen que contiene dominio SH2 1A (*SH2D1A*), que codifica la proteína denominada SAP (un acrónimo de proteína relacionada con SLAM; SLAM es un acrónimo de molécula de activación de linfocito de señalización). Los niños varones con deficiencia de SAP por lo común presentan infección abrumadora por EBV, y a veces linfomas, durante la niñez. La infección por EBV en esta enfermedad casi siempre es letal, y se relaciona con inflamación y necrosis descontroladas del hígado. Así, la SAP debe tener una función vital, no redundante, en el control normal de la infección por EBV.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

La función de la SAP se entiende en parte. El dominio SH2 de la proteína interactúa con las colas citoplásmicas de los receptores transmembrana SLAM y 2B4 (que son homólogos entre sí desde el punto de vista estructural), y con la molécula de adhesión de células T CD2. SLAM se expresa sobre células T activadas, mientras que 2B4 se encuentra sobre células T, B y linfocitos citolíticos. Una función de SAP es permitir el reclutamiento de la tirosincinasa FynT hacia estos receptores. Esto activa una cascada de señalización intracelular que inhibe la producción de IFN-γ luego de ligadura de receptor de células T, mientras que no afecta la producción de IL-2. En ausencia de SAP, las células T producen cantidades aumentadas de IFN-γ, lo cual podría llevar a desviación de las respuestas inmunitarias hacia el subgrupo de células T_H1. Los niños varones con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X producen más IFN-γ que lo normal en respuesta a infección primaria por EBV.

Hay dos hipótesis para explicar la patogenia de la infección letal por EBV que se observa en niños con defectos de la SAP. La primera es que el fracaso de las células T para destruir células B que expresan antígenos por EBV en multiplicación permite la infección descontrolada. La segunda es que la respuesta de citocina anormal de células T presentadas con péptidos de EBV por células B infectadas causa lesión inflamatoria grave por mecanismos que se comentan en la siguiente sección. Ahora se ha encontrado que algunos casos de linfoma en niños varones de corta edad se relacionan con mutaciones del gen *SH2D1A* en ausencia de prueba alguna de infección por EBV. Esto suscita la posibilidad de que *SH2D1A* podría ser un gen supresor tumoral por sí mismo, además de controlar un virus que puede contribuir a la formación de tumor. En vista del hecho de que el EBV persiste en las células B de memoria (sección 12-2), la disminución de células B se ha usado con éxito para tratar infección abrumadora por EBV.

12-19 Las anomalías genéticas en la vía citotóxica secretora de linfocitos causan linfoproliferación y respuestas inflamatorias descontroladas a infecciones víricas

Un pequeño grupo de enfermedades hereditarias con inmunodeficiencia también afecta la pigmentación de la piel, lo que origina albinismo. El vínculo entre estos dos fenotipos al parecer no relacionados es un defecto de la secreción regulada de lisosomas. Muchos tipos de células derivadas de la médula ósea, incluso linfocitos, granulocitos y células cebadas, tienen en común la propiedad de secreción regulada de lisosomas. En respuesta a estímulos específicos producen exocitosis de lisosomas secretorios que contienen colecciones especializadas de proteínas. Entre otros tipos de células que muestran esta secreción regulada de lisosomas destacan los melanocitos, las células pigmentadas de la piel. El contenido de los lisosomas secretorios difiere dependiendo del tipo de célula. En los melanocitos, la melanina es el principal componente, mientras que en las células T citotóxicas, los lisosomas secretorios contienen las proteínas citolíticas perforina, granulisina, y granzimas (sección 8-28). Si bien el contenido de los gránulos difiere entre los tipos de células, los mecanismos fundamentales para su secreción no lo hacen, y esto explica de qué manera los trastornos hereditarios que afectan la secreción regulada de lisosomas pueden causar la combinación de albinismo e inmunodeficiencia.

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X se relaciona con inflamación descontrolada en respuesta a infección por EBV (sección 12-18). A ese respecto es muy similar a un grupo de enfermedades que causan un síndrome conocido como el **síndrome hemofagocítico** en el cual hay expansión disregulada de linfocitos CD8 citotóxicos que se relaciona con activación de macrófagos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a una respuesta inflamatoria causada por incremento de la liberación de citocinas proinflamatorias, como IFN-γ, TNF, IL-6, IL-10, y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Estos mediadores son secretados por linfocitos T activados e histiocitos que infiltran todos los tejidos, lo que causa necrosis de tejido e insuficiencia de órgano. Los macrófagos activados fagocitan células sanguíneas, incluso eritrocitos y leucocitos, lo que da su nombre al síndrome. Algunos de estos síndromes hemofagocíticos son hereditarios, y pueden clasificarse en dos tipos de acuerdo con la naturaleza del defecto genético. En el primer tipo los efectos de la mutación están confinados a linfocitos u otras células del sistema inmunitario porque la proteína mutada se encuentra localizada en los gránulos de linfocitos citolíticos y citotóxicos. En el segundo tipo, la anormalidad genética está localizada en la vía secretoria regulada de lisosomas, y afecta todos los tipos de células que usan esta vía; en estos casos también puede sobrevenir albinismo.

Una enfermedad llamada **linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)** se produce por deficiencia hereditaria de la proteína citotóxica perforina. Éste es un trastorno específico para linfocito, en el cual se acumulan células T positivas para CD8, policlonales, en tejido linfoide y otros órganos, en relación con macrófagos hemofagocíticos activados. La inflamación progresiva es letal a menos que se controle por medio de tratamiento inmunodepresor. En ratones que carecen de perforina, no se observa defecto inmediato, pero cuando quedan infectados por virus de la coriomeningitis linfocítica (LCV) u otros virus, aparece una enfermedad que semeja FHL humana, impulsada por una respuesta descontrolada de células T específicas para virus. Este síndrome raro demuestra muy bien una función para los linfocitos positivos para CD8 en la limitación de respuestas inmunitarias de células T, por ejemplo, en respuesta a infección vírica, por mecanismos citotóxicos dependientes de perforina. Cuando este mecanismo fracasa, las células T activadas descontroladas destruyen a su hospedador. La perforina también es crucial para la citotoxicidad de linfocitos citolíticos, que está alterada en la FHL.

Los ejemplos de enfermedades hereditarias que afectan la secreción regulada de lisosomas son el síndrome de Chédiak-Higashi, causado por mutaciones en una proteína, CHS1, que regula el tráfico lisosómico, y el **síndrome de Griscelli**, causado por mutaciones en una GTPasa pequeña, Rab27a, que controla el movimiento de vesículas dentro de las células. Se han identificado otros dos tipos de síndrome de Griscelli, en el cual los pacientes sólo tienen cambios pigmentarios, y no hay deficiencia inmunitaria. En el síndrome de Chédiak-Higashi, se acumulan lisosomas gigantes anormales en melanocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y plaquetas. A menudo el pelo tiene un color gris metálico, la visión es inadecuada por anomalías de las células pigmentadas retinianas, y la disfunción de plaquetas causa aumento del sangrado. Los niños que padecen el síndrome sufren infecciones graves recurrentes por falla de la función de las células T, neutrófilos y linfocitos citolíticos. Después de algunos años, aparece linfohistiocitosis hemofagocítica, con consecuencias letales si no se trata. Se necesitan antibióticos para tratar y prevenir infecciones, e inmunodepresores para tratar la inflamación descontrolada; sólo el trasplante de médula ósea ofrece alguna esperanza real a pacientes con enfermedad de Chédiak-Higashi.

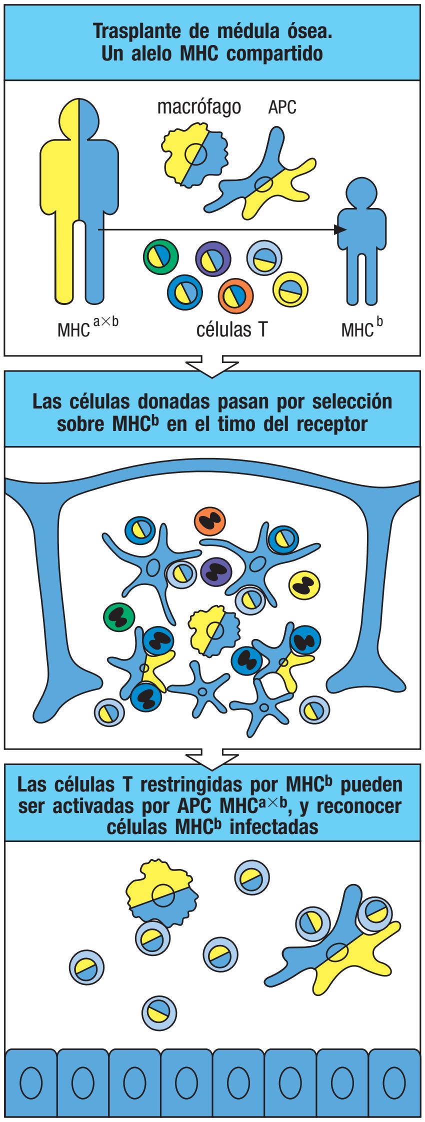
12-20 El trasplante de médula ósea o la terapia génica pueden ser útiles para corregir defectos genéticos

A menudo es posible corregir los defectos del desarrollo de linfocitos que llevan a SCID y otros fenotipos de inmunodeficiencia al reemplazar el componente defectuoso, por lo general mediante trasplante de médula ósea. Las principales dificultades en estos tratamientos dependen de polimorfismo del MHC. Para que sea útil, el injerto debe compartir algunos alelos del MHC con el hospedador. Los alelos MHC expresados por el epitelio del timo determinan las células T que pueden seleccionarse de modo positivo (sección 7-15). Cuando se usan células de la médula ósea para sustituir la función inmunitaria en sujetos con estroma tímico normal, tanto las células T como las células presentadoras de antígenos se derivan del injerto. Así, a menos que el injerto comparta algunos alelos del MHC con el receptor, las células T que se seleccionan sobre el epitelio tímico del hospedador no pueden ser activadas por células presentadoras de antígenos derivadas del injerto (fig. 12-15). También existe el peligro de que las células T postímicas, maduras, en la médula ósea del donador reconozcan al hospedador como extraño y lo ataquen, lo que produce **enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD)** (fig. 12-16, panel superior). Esto puede superarse al eliminar las células T maduras de la médula ósea donada. Los receptores de médula ósea a menudo se tratan con radiación que destruye a sus propios linfocitos, lo que hace espacio para las células de la médula ósea injertada y disminuye el peligro de **enfermedad de hospedador contra injerto (HVGD)** (fig. 12-16, tercer panel). En pacientes que tienen el fenotipo SCID, hay poco problema con la respuesta del hospedador a la médula ósea trasplantada porque el paciente tiene inmunodeficiencia.

Enfermedad de injerto contra hospedador

Ahora que se están identificando defectos genéticos específicos, puede intentarse un método diferente para corregir estas deficiencias inmunitarias heredadas. La estrategia comprende extraer una muestra de las células de la médula ósea propia del paciente, insertar una copia normal del gen defectuoso con el uso de una construcción derivada de retrovirus, y regresarlas al paciente por medio de transfusión. Este método, llamado **terapia génica somática**, debe corregir el defecto del gen. Más aún, en sujetos con inmunodeficiencia, podría ser posible volver a administrar la médula ósea al paciente sin la radiación habitual usada para suprimir la función de la médula ósea del receptor. Dicho método se ha utilizado de manera exitosa para tratar SCID ligada al cromosoma X y deficiencia de ADA. Sin embargo, como la mayor parte de los linfocitos se dividen en forma regular, lo que diluye el nuevo gen, es necesario repetir el tratamiento con regularidad.

Por desgracia, este éxito ha ido seguido por un contratiempo importante: dos de los nueve niños cuya inmunodeficiencia se corrigió mediante esta terapia


Trasplante de médula ósea. Un alelo MHC compartido

Las células donadas pasan por selección sobre MHC^{b} en el timo del receptor

Las células T restringidas por MHC^{b} pueden ser activadas por APC MHC$^{a\times b}$, y reconocer células MHC^{b} infectadas

Fig. 12-15. El donador y receptor de médula ósea deben compartir al menos algunas moléculas del MHC para restituir la función inmunitaria. Se ilustra un trasplante de médula ósea de un donador diferente desde el punto de vista genético, en el cual las células de la médula ósea donadas comparten algunas de las moléculas del MHC con el receptor. El tipo de MHC compartido se designa "b" y se ilustra en azul; el tipo de MHC de la médula ósea donada que no está sombreado se designa "a" y se muestra en amarillo. En el receptor, los linfocitos donados en desarrollo son seleccionados de manera positiva sobre MHC^{b} en células epiteliales del timo, y seleccionados de modo negativo por las células epiteliales del estroma del receptor y en la unión corticomedular por encuentro con células dendríticas derivadas de la médula ósea del donador y de células dendríticas residuales del receptor. Las células seleccionadas de manera negativa se muestran como células apoptósicas. Las células presentadoras de antígeno (APC) derivadas del donador en la periferia pueden activar células T que reconocen moléculas del MHC^{b}; las células T activadas entonces pueden reconocer las células portadoras de MHC^{b} infectadas del receptor.

génica presentaron un tumor de células B. Esto puede originarse por integración del vector retrovírico utilizado para la terapia de gen cerca del promotor para un protooncogén llamado *LMO2*, un gen que regula la hematopoyesis.

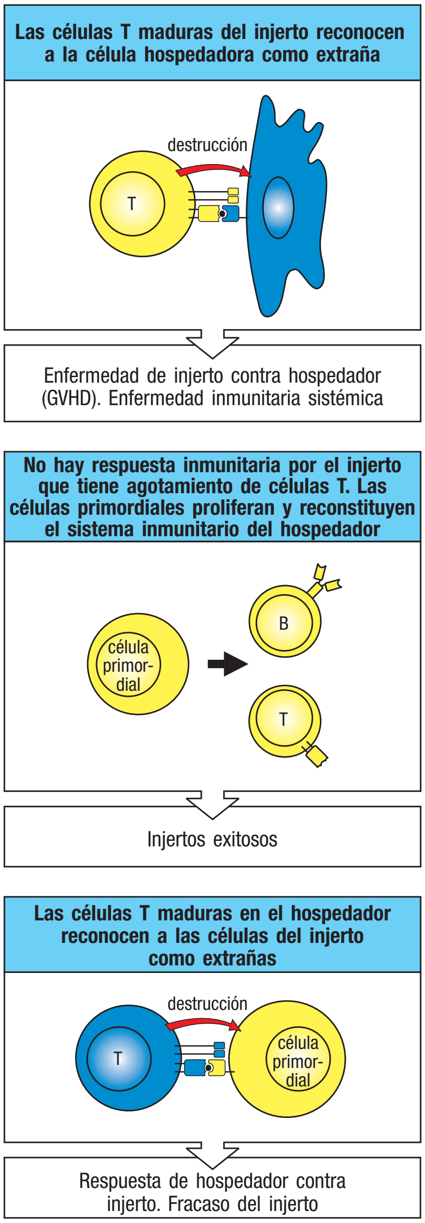

Las células T maduras del injerto reconocen a la célula hospedadora como extraña
destrucción
T
Enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD). Enfermedad inmunitaria sistémica
No hay respuesta inmunitaria por el injerto que tiene agotamiento de células T. Las células primordiales proliferan y reconstituyen el sistema inmunitario del hospedador
célula primordial
B
T
Injertos exitosos
Las células T maduras en el hospedador reconocen a las células del injerto como extrañas
destrucción
T
célula primordial
Respuesta de hospedador contra injerto. Fracaso del injerto

Fig. 12-16. El injerto de médula ósea puede usarse para corregir inmunodeficiencias causadas por defectos de la maduración de linfocitos, pero pueden surgir dos problemas. En primer lugar, si hay células T maduras en la médula ósea, pueden atacar células del hospedador al reconocer sus antígenos del MHC, lo que causa enfermedad de injerto contra hospedador (panel superior). Esto puede prevenirse mediante agotamiento de células T de la médula ósea del donador (panel central). En segundo lugar, si el receptor tiene células T competentes, éstas pueden atacar las células primordiales de la médula ósea (panel inferior). Esto causa fracaso del injerto por el mecanismo habitual de rechazo de trasplante (cap. 13).

12-21 Las inmunodeficiencias secundarias son causas predisponentes importantes de infección y muerte

Las inmunodeficiencias primarias han enseñado mucho acerca de los aspectos biológicos de proteínas específicas del sistema inmunitario. Por fortuna, estas enfermedades son raras. En cambio, la inmunodeficiencia secundaria es en extremo frecuente e importante en la práctica médica cotidiana. La desnutrición devasta a muchas poblaciones de todo el mundo, y una característica importante de ésta es la inmunodeficiencia secundaria, que afecta en particular la inmunidad celular, y la muerte durante hambrunas con frecuencia es causa de infección. El sarampión ocasiona inmunodepresión (sección 12-4) y es una causa importante de muerte en niños desnutridos. En el mundo desarrollado, el sarampión es una enfermedad cuyas principales complicaciones son poco comunes. En cambio, el sarampión en sujetos desnutridos genera mortalidad alta. La tuberculosis es otra infección importante en el desnutrido. En ratones, la inanición proteínica causa inmunodeficiencia al afectar la función de células presentadoras de antígenos, pero en seres humanos no está claro de qué modo la desnutrición afecta de manera específica las respuestas inmunitarias. Los vínculos entre los sistemas endocrino e inmunitario pueden proporcionar parte de la respuesta. Los adipocitos (células adiposas) producen la hormona leptina, y las concentraciones de ésta se relacionan de modo directo con la cantidad de grasa presente en el cuerpo; las concentraciones de leptina disminuyen en la inanición. Tanto los ratones como los seres humanos con deficiencia genética de leptina tienen respuestas de células T reducidas, y en ratones el timo se atrofia. Los ratones en inanición y aquellos con deficiencia hereditaria de leptina tienen anomalías que pueden corregirse por medio de la administración de leptina.

Los estados de inmunodeficiencia secundaria también se relacionan con tumores hematopoyéticos, como leucemia y linfomas. Dependiendo del tipo específico, la leucemia puede relacionarse con un exceso de neutrófilos (neutrofilia) o deficiencia de neutrófilos (neutropenia). En cualquier caso, la disfunción de neutrófilos incrementa la susceptibilidad a infecciones bacterianas y micóticas (sección 12-12). La destrucción o invasión de tejido linfoide periférico por linfomas o metástasis de otros cánceres puede promover infecciones oportunistas. La extirpación quirúrgica del bazo o su alteración funcional por ciertas enfermedades se relaciona con predisposición de por vida a infección abrumadora por *S. pneumoniae*, lo que ilustra en forma gráfica la función de células fagocíticas mononucleares dentro del bazo en la eliminación de este microorganismo desde la sangre. Los pacientes que perdieron la función del bazo deben recibir vacuna contra infección neumocócica, y a menudo se recomienda que tomen antibióticos profilácticos durante el resto de su vida.

Por desgracia, una complicación importante de los citotóxicos usados para tratar cáncer es la inmunodepresión y la susceptibilidad aumentada a infección. Estos fármacos destruyen a todas las células en división, y las células de la médula ósea y los sistemas linfoides son los principales blancos no deseados de dichos fármacos. De esta manera, la infección es uno de los principales efectos secundarios del tratamiento citotóxico. También puede suceder esto cuando tales medicamentos y otros similares se usan de modo terapéutico como inmunodepresores. Otro efecto secundario indeseable de la intervención médica es el incremento del riesgo de infección alrededor de dispositivos médicos implantados, como catéteres, válvulas cardiacas artificiales, y articulaciones artificiales. Éstos actúan como sitios privilegiados para la aparición de infecciones que resisten a la eliminación fácil mediante antibióticos. Los materiales implantados carecen de los mecanismos defensivos innatos de los tejidos corporales normales, y actúan como una matriz "protegida" para la proliferación de bacterias y hongos. Los catéteres usados para diálisis peritoneal o para la administración lenta de fármacos o líquidos hacia la circulación también pueden actuar como un conducto para que las bacterias eviten el paso por la barrera defensiva normal de la piel.

Resumen

Los defectos genéticos pueden ocurrir en casi cualquier molécula comprendida en la respuesta inmunitaria y dan lugar a enfermedades de deficiencia características, y aunque son raras, proporcionan mucha información sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario en seres humanos sanos. Las inmunodeficiencias hereditarias ilustran la función vital de la respuesta inmunitaria adaptativa y de las células T en particular, sin las cuales la inmunidad celular y humoral fracasa. Han proporcionado información acerca de las funciones separadas de los linfocitos B en la inmunidad humoral y de los linfocitos T en la inmunidad celular, la importancia de los fagocitos y el complemento en la inmunidad humoral e innata, y las funciones específicas de varias moléculas de superficie celular o emisoras de señales en la respuesta inmunitaria adaptativa. También hay algunos trastornos inmunitarios hereditarios cuyas causas aún no se entienden. El estudio de tales enfermedades sin duda brindará más información respecto a la respuesta inmunitaria normal y su control. Los defectos adquiridos en el sistema inmunitario, las inmunodeficiencias secundarias, son mucho más frecuentes que las inmunodeficiencias hereditarias primarias, y la inanición es una causa importante de inmunodeficiencia y muerte en todo el mundo. En la siguiente sección se revisa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la infección pandémica causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

Es el caso más extremo de supresión inmunitaria causada por un patógeno, y se origina por infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, que conduce a pérdida gradual de la competencia inmunitaria, lo que permite infección por microorganismos que en circunstancias normales no son patógenos. El primer caso documentado de infección por VIH en seres humanos se informó en una muestra de suero proveniente de Kinshasa (República Democrática del Congo) que se almacenó en 1959. Fue hasta 1981 que se reportaron oficialmente los primeros casos de sida. La enfermedad se caracteriza por susceptibilidad a infección por patógenos oportunistas, o por la aparición de una forma agresiva de sarcoma de Kaposi o linfoma de células B, acompañada por una notable disminución del número de células T CD4.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

Dado que la enfermedad pareció diseminarse por contacto con líquidos corporales, se sospechó que la causa era un nuevo virus, y hacia 1983 se aisló e identificó el virus causal, el VIH. Ahora está claro que hay al menos dos tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2, que están muy relacionados. El VIH-2 es endémico en África occidental, y ahora se está diseminando en India. De cualquier modo, en todo el mundo casi todo el sida se origina por el VIH-1 que es más virulento. Ambos virus parecen haberse diseminado hacia seres humanos desde otra especie de primates; la mejor evidencia de relaciones de secuencia de nucleótido sugiere que el VIH-1 ha pasado a seres humanos en al menos tres ocasiones independientes desde el chimpancé, *Pan troglodytes*, mientras que el VIH-2 se originó en el mangabey *Cercocebus atys*.

El VIH-1 muestra variabilidad genética marcada, y se clasifica con base en la secuencia de nucleótidos en tres grupos principales llamados M (principal [*main*]), O (atípico [*outlier*]), y N (no M ni O). Éstos sólo se relacionan de manera distante entre sí, y se cree que han pasado hacia seres humanos por medio de transmisiones independientes desde chimpancés. El grupo M es la principal causa de sida en todo el mundo, y se diversifica desde el punto de vista genético hacia subtipos, a veces conocidos como clados, que se designan mediante las letras A a K; en diferentes partes del mundo predominan distintos subtipos. La ascendencia del grupo M del VIH-1 hasta un progenitor común se ha rastreado por medio de análisis filogenético, y lo más probable es que los subtipos del virus M hayan evolucionado dentro de seres humanos luego de la transmisión original del virus desde un chimpancé, que alberga el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV_{cpz}) relacionado. Se ha estimado que el ancestro común del grupo M tal vez se remonte hasta 1915-1941; si es correcto, esto significa que el VIH-1 ha estado infectando a seres humanos en África central durante mucho más tiempo que lo que se había creído.

La infección por VIH no causa de inmediato sida, y no se entienden por completo los mecanismos de cómo lo hace, y si todos los pacientes infectados por VIH progresarán a enfermedad manifiesta. Sin embargo, evidencias que se están acumulando implican con claridad el crecimiento del virus en células T CD4, y la respuesta inmunitaria a la misma, como las claves fundamentales para el enigma del sida. La infección por VIH ahora es una pandemia mundial, y si bien se están logrando grandes avances en el entendimiento de la patogenia y los datos epidemiológicos de la enfermedad, el número de personas infectadas en todo el mundo sigue creciendo a un índice alarmante, y presagia la muerte de muchas personas por sida durante muchos años futuros. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 25 millones de personas han muerto por sida desde el inicio de la epidemia, y que en la actualidad hay casi 44 millones de personas vivas con infección por VIH (fig. 12-17). La mayoría de éstas vive en África subsahariana, donde alrededor de 7.4% de los adultos jóvenes está infectado. En algunos países dentro de esta región, como Zimbabwe y Botswana, más de 25% de los adultos tiene la infección. Hay epidemias crecientes de infección por VIH y sida en China y en India, donde estudios en varios estados mostraron una prevalencia de 1 a 2% de infección por VIH en embarazadas. La incidencia de infección por VIH está aumentando más rápido en Europa oriental y en Asia central que en el resto del mundo. Casi una tercera parte de los infectados por VIH tiene entre 15 y 24 años de edad, y la mayoría desconoce que porta el virus.

12-22 La mayoría de los individuos infectados por VIH progresa con el tiempo a sida

Muchos virus causan una infección aguda pero limitada que induce inmunidad protectora duradera. Otros, como los virus del herpes, establecen una infección latente que no se elimina pero que se controla de modo adecuado mediante una respuesta inmunitaria adaptativa (sección 12-2). No obstante, la infección por VIH parece rara vez llevar a una respuesta inmunitaria que puede prevenir la replicación continua del virus. Aun cuando el sistema inmunitario parece controlar la infección aguda inicial, el VIH sigue replicándose e infectando nuevas células.

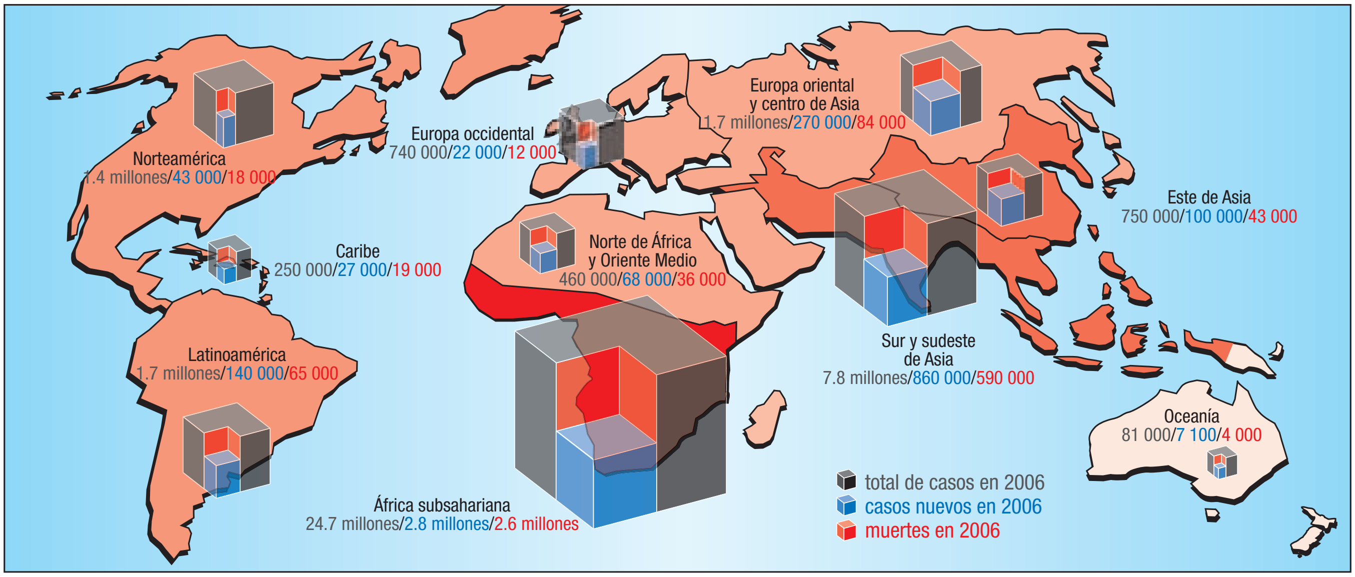


Fig. 12-17. La infección por VIH se está diseminando en todos los continentes. El número de individuos infectados por VIH es grande, y está aumentando. En 2006, en todo el mundo hubo alrededor de 40 millones de individuos infectados por VIH, incluso casi 5 millones de casos nuevos, y más de 3 millones de muertes por sida. Los datos son números estimados de adultos y niños que viven con infección por VIH/sida al final de 2006 *(AIDS Epidemic Update* UNAIDS/World Health Organization; 2006).

Norteamérica
1.4 millones/43 000/18 000
Europa occidental
740 000/22 000/12 000
Europa oriental y centro de Asia
1.7 millones/270 000/84 000
Este de Asia
750 000/100 000/43 000
Caribe
250 000/27 000/19 000
Norte de África y Oriente Medio
460 000/68 000/36 000
Latinoamérica
1.7 millones/140 000/65 000
Sur y sudeste de Asia
7.8 millones/860 000/590 000
Oceanía
81 000/7 100/4 000
África subsahariana
24.7 millones/2.8 millones/2.6 millones
total de casos en 2006
casos nuevos en 2006
muertes en 2006

La infección por VIH por lo general ocurre después de la transferencia de líquidos corporales de una persona infectada hacia una no infectada; se propaga con mayor frecuencia por relaciones sexuales, agujas contaminadas usadas para la administración de drogas por vía intravenosa, y el uso terapéutico de sangre o hemoderivados infectados, aunque esta última ruta de transmisión se ha eliminado en su mayor parte en el mundo desarrollado, donde los hemoderivados se investigan de manera sistemática para buscar la presencia de VIH. Una vía importante de transmisión del virus es desde una madre infectada hacia su hijo al momento del nacimiento, o por medio de la leche materna. Los índices de transmisión desde una madre infectada hacia un niño varían desde 11 hasta 60% dependiendo de la gravedad de la infección (según se juzga por la carga vírica) y la frecuencia del amamantamiento. Los antivíricos como la zidovudina (AZT) o la nevirapina, administrados durante el embarazo, reducen de modo significativo la cantidad de virus que se pasa al recién nacido, lo que disminuye la frecuencia de transmisión.

El virus es portado principalmente en células infectadas que expresan CD4, que actúa como receptor para el virus, junto con un correceptor, por lo común los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4, o como un virus libre en la sangre, semen, líquido vaginal o leche materna. Las mucosas gastrointestinal y genital son los sitios predominantes de infección primaria. El virus se multiplica de manera activa y se propaga en el compartimiento linfoide de tejidos de mucosas; esto va seguido por infección sistémica de otros órganos linfoides periféricos.

La **fase aguda** se caracteriza en clínica por una enfermedad seudogripal en hasta 80% de los afectados, con abundancia de virus (viremia) en la sangre periférica y una disminución marcada del número de células T CD4 circulantes. El diagnóstico en esta etapa por lo general pasa inadvertido a menos que haya un alto índice de sospecha. En la mayoría de los pacientes esta viremia aguda se relaciona con la activación de células T CD8, que destruyen células infectadas por VIH, y luego con producción de anticuerpos, o **seroconversión**. Se cree que la respuesta de células T citotóxicas es importante para controlar las cifras de virus, que alcanzan un máximo y después declinan, a medida que los recuentos de células T CD4 rebotan a alrededor de 800 células/μl^{-1} (la cifra normal es de casi 1 200 células/μl^{-1}).

Hacia los tres a cuatro meses luego de la infección, los síntomas de viremia aguda por lo general desaparecen. La concentración de virus que persiste en el plasma sanguíneo en esta etapa de infección a menudo es el mejor indicador de la progresión futura de la enfermedad. La mayoría de las personas infectadas por VIH finalmente presenta sida, después de un periodo de quiescencia aparente de la enfermedad conocido como latencia clínica o **periodo asintomático** (fig. 12-18). Sin embargo, este periodo no es asintomático, porque hay replicación persistente del virus, y declinación gradual de la función y número de células T CD4 hasta que finalmente quedan pocas células T CD4. En este punto, que puede ocurrir en cualquier momento entre los seis meses y los 20 años o más luego de la

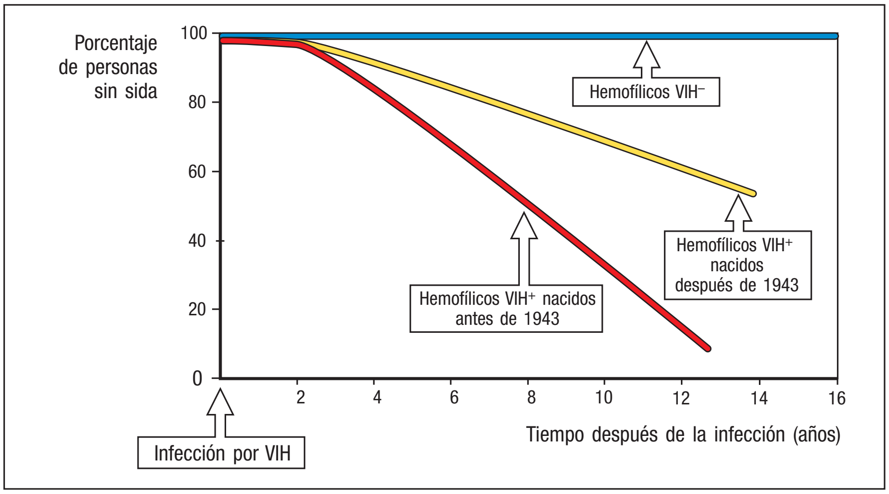


Fig. 12-18. La mayoría de los individuos infectados por VIH progresa a sida al cabo de un periodo de años. La incidencia de sida incrementa de modo progresivo con el tiempo luego de infección. Los varones que tienen coito con varones (MSM) y los hemofílicos son dos de los grupos que tienen riesgo más alto en países occidentales (los MSM por virus transmitido por contacto sexual), y los hemofílicos por sangre humana infectada utilizada para reemplazar el factor VIII de la coagulación. En África, la diseminación ocurre principalmente por coito heterosexual. Los hemofílicos ahora están protegidos por los análisis clínicos de hemoderivados para detectar VIH, y el uso de factor VIII recombinante. Ni los MSM ni los hemofílicos que no han quedado infectados por VIH muestran evidencia alguna de sida. La mayoría de los hemofílicos contrajo VIH por sangre contaminada. La progresión de la enfermedad hacia sida se describe aquí. La edad del individuo parece tener importancia en el índice de progresión del desarrollo de VIH. Más de 80% de las personas mayores de 40 años de edad al momento de la infección progresa hacia sida al cabo de 13 años, en comparación con casi 50% de los que tuvieron menos de 40 años, al cabo de un tiempo comparable. Hay algunos individuos que, aunque están infectados por VIH, parecen no progresar hacia sida.

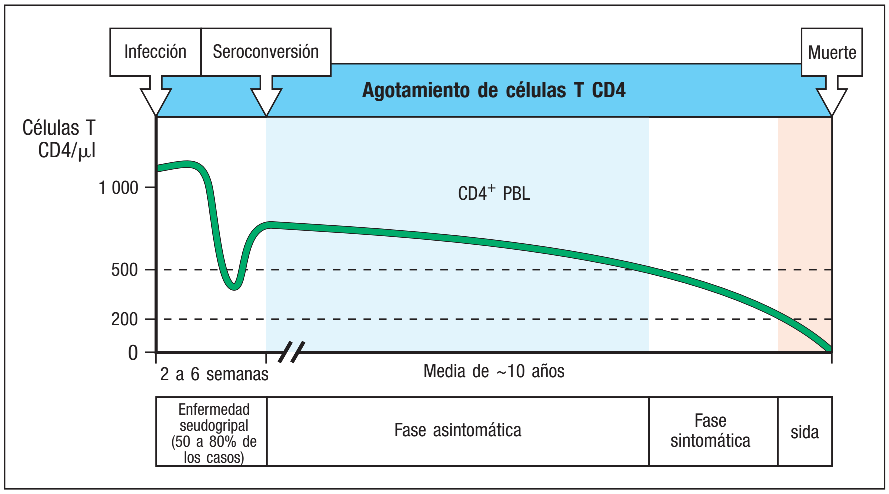


Fig. 12-19. La evolución típica de la infección por VIH no tratada. Las primeras semanas se caracterizan por una enfermedad vírica aguda seudogripal, a veces llamada enfermedad de seroconversión, con títulos altos de virus en la sangre. Luego hay una respuesta inmunitaria adaptativa, que controla la enfermedad aguda y restituye en gran parte las cifras de células T CD4 (CD4⁺ PBL) pero no erradica el virus. Las infecciones oportunistas y otros síntomas se hacen más frecuentes a medida que el recuento de células T CD4 disminuye, empezando en alrededor de 500 células/μl^{-1}. La enfermedad después entra en la fase sintomática. Cuando los recuentos de células T CD4 redisminuyen a 200 células/μl^{-1}, se dice que el paciente tiene sida. Nótese que para propósitos clínicos los recuentos de células T CD4 se miden en células por microlitro (células/μl^{-1}), más que como células por mililitro (células/ml^{-1}), la unidad usada en otras secciones de este libro.

infección primaria, el periodo de latencia clínica finaliza, y empiezan a aparecer infecciones oportunistas.

Hay al menos tres mecanismos dominantes para la pérdida de células T CD4 en la infección por VIH. En primer lugar, hay evidencia de que el virus destruye de modo directo células infectadas; en segundo lugar, hay incremento de la susceptibilidad a la inducción de apoptosis en células infectadas, y más tarde los linfocitos CD8 citotóxicos que reconocen péptidos víricos destruyen células T CD4 infectadas. Además, la regeneración de nuevas células T también es defectuosa en personas infectadas, lo que sugiere infección y destrucción de los progenitores de células T CD4 dentro del timo. Esto también puede proporcionar una explicación de la progresión rápida de la enfermedad en lactantes.

En la figura 12-19 se ilustra la evolución típica de una infección por VIH. Sin embargo, cada vez ha quedado más claro que la evolución de la enfermedad puede variar de manera amplia. Así, si bien la mayoría de las personas infectadas por VIH evoluciona a sida y finalmente muere por infecciones oportunistas o cáncer, esto no sucede en todos los individuos. Un pequeño porcentaje de personas muestra seroconversión, produce anticuerpos contra muchas proteínas del VIH, pero no parece tener enfermedad progresiva, por cuanto sus recuentos de células T CD4 y otras medidas de la competencia inmunitaria se mantienen. Tales pacientes que no progresan a largo plazo casi siempre tienen concentraciones bajas de virus circulantes, y se están estudiando de manera intensiva a fin de descubrir de qué modo logran controlar su infección por VIH. Un segundo grupo consta de personas seronegativas que han estado muy expuestas al VIH pero que permanecen sin enfermedad y negativas para el virus. Algunas de ellas tienen linfocitos citotóxicos específicos y linfocitos T_H1 dirigidos contra células infectadas, lo que confirma que han quedado expuestas al VIH o posiblemente a antígenos del VIH no infecciosos. No está claro si esta respuesta inmunitaria explica la eliminación de la infección, pero despierta interés considerable para la creación y el diseño de vacunas.

12-23 El VIH es un retrovirus que infecta células T CD4, células dendríticas y macrófagos

El VIH es un retrovirus recubierto, cuya estructura se muestra en la figura 12-20. Cada partícula de virus, o virión, contiene dos copias de un genoma de RNA y muchas copias de enzimas esenciales que son necesarias para los pasos iniciales de la infección y la replicación del genoma, antes de que se produzcan nuevas proteínas víricas. El genoma vírico se transcribe de manera inversa hacia DNA en la célula infectada mediante la **transcriptasa inversa** vírica, y el DNA es integrado en los cromosomas de la célula hospedadora con la ayuda de la **integrasa** vírica. Las transcripciones de RNA se producen a partir del DNA vírico integrado, y sirven como mRNA para dirigir la síntesis de proteínas víricas, y más tarde como los genomas RNA de nuevas partículas víricas. Estas escapan de la célula por medio de gemación desde la membrana plasmática, cada una encerrada en una cubierta de membrana. El VIH pertenece a un grupo de retrovirus llamados **lentivirus**, término que proviene del latín *lentus,* que significa lento, por la evolución gradual de las enfermedades que producen. Estos virus persisten y siguen replicándose durante muchos años antes de causar signos manifiestos de enfermedad.

La capacidad del VIH para entrar en tipos de células particulares, conocida como **tropismo** celular, está determinada por la expresión de receptores específicos para el virus sobre la superficie de esas células. El VIH entra a las células mediante un complejo de dos glucoproteínas víricas relacionadas de modo covalente, gp120 y gp41, en la cubierta vírica. La porción gp120 del complejo de glucoproteína se une con alta afinidad a la molécula de superficie celular CD4. De esta manera, el virus se une a células T CD4 y a células dendríticas y macrófagos, que expresan algo de CD4. Antes de la fusión y la entrada del virus, gp120 también debe unirse a un correceptor en la membrana de la célula hospedadora. Varios receptores de quimiocinas pueden servir como correceptores para la entrada del VIH. Los principales correceptores son CCR5, que se expresan de modo predominante sobre células dendríticas, macrófagos y células T CD4, y CXCR4, que se expresa sobre células T activadas. Después de la unión de gp120 al receptor y correceptor, gp41 causa fusión de la cubierta vírica con la membrana plasmática de la célula, lo que permite que el genoma vírico y las proteínas víricas relacionadas entren al citoplasma. Dicho proceso de fusión proporciona un blanco para farmacoterapia. Péptidos análogos del péptido carboxilo-terminal de gp41 inhiben la fusión de la cubierta vírica y la membrana plasmática, y la administración de un péptido de ese tipo, llamado T-20 a pacientes con infección por VIH causó disminución de casi 20 veces las concentraciones de RNA del VIH en el plasma.

El VIH muta con rapidez en el transcurso de su replicación en el cuerpo. Esto da lugar a muchas variantes en una sola infección, y dentro de la población en conjunto. Diferentes variantes infectan distintos tipos de células, y su tropismo está determinado a un alto grado por el receptor de quimiocinas que el virus utiliza como correceptor. El correceptor utilizado por variantes del VIH que se relacionan con infecciones primarias es CCR5, que se une a las quimiocinas CC CCL3, CCL4 y CCL5, y tales variantes sólo necesitan una cifra baja de CD4 sobre las células que infectan. Las variantes del VIH que usan CCR5 infectan células dendríticas, macrófagos y células T *in vivo*, y ahora por lo general se designan virus "R5", lo que refleja su uso de receptor de quimiocinas. En cambio, los virus "X4" infectan en forma preferente células T CD4 y utilizan como correceptor CXCR4 (el receptor para la quimiocina CXCL12).

Parece ser que los aislados R5 de VIH se transmiten en forma preferente por contacto sexual, porque son el fenotipo vírico predominante que se encuentra en individuos recién infectados. El virus se disemina desde un reservorio inicial de células dendríticas y macrófagos infectados, y hay evidencia de una participación importante del tejido linfoide de mucosas en este proceso. El epitelio de mucosas, que está expuesto en forma constante a antígenos extraños, proporciona un medio de actividad del sistema inmunitario en el cual el VIH puede replicarse con facilidad. La infección ocurre a través de dos tipos de epitelios. La mucosa de la vagina, pene, cuello uterino y ano está cubierta por epitelio escamoso estratificado, que es un epitelio compuesto de varias capas de células. Un segundo tipo de epitelio, compuesto de una sola capa de células, está presente en el recto y en el endocérvix.

Un mecanismo de transporte complejo parece transferir VIH captado por células dendríticas en epitelios escamosos hacia células T CD4 en tejido linfoide. Estudios *in vitro* han mostrado que el VIH se fija a células dendríticas derivadas de monocitos por medio de la unión de la gp120 vírica a receptores de lectina tipo C, como langerina (CD207), el receptor de manosa (CD206), y DC-SIGN. Una porción del virus unido se capta con rapidez hacia vacuolas, donde permanece por días en un estado infeccioso. De esta manera el virus se protege durante el paso de células dendríticas hacia tejido linfoide, y permanece estable hasta que encuentra una célula T CD4 susceptible (fig. 12-21). La existencia de este mecanismo de

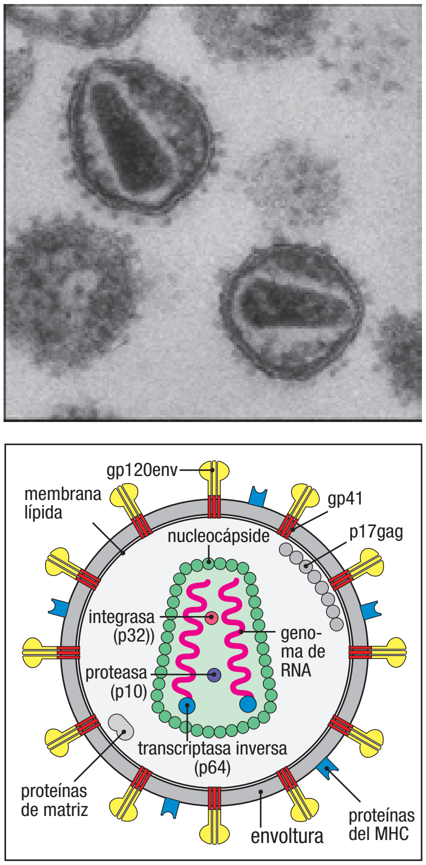


Fig. 12-20. El virión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El virus ilustrado es el VIH-1, la causa principal de sida. Las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa vírica están empacadas en el virión, y se muestran de manera esquemática en la cápside vírica. En realidad, cada virión contiene muchas moléculas de estas enzimas. Fotografía cortesía de H. Gelderblom.

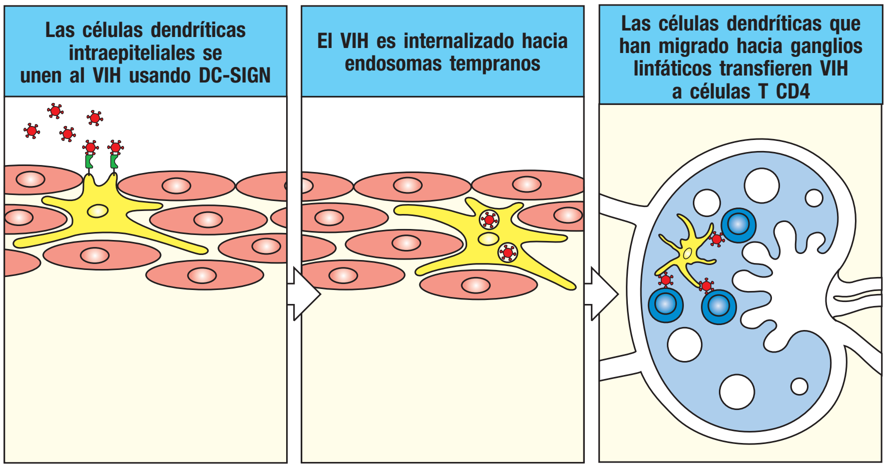

Las células dendríticas intraepiteliales se unen al VIH usando DC-SIGN
El VIH es internalizado hacia endosomas tempranos
Las células dendríticas que han migrado hacia ganglios linfáticos transfieren VIH a células T CD4

Fig. 12-21. Las células dendríticas inician infección al transportar VIH desde las superficies mucosas hacia el tejido linfoide. El VIH se adhiere a la superficie de células dendríticas intraepiteliales por medio de la unión de la gp120 vírica a DC-SIGN (panel izquierdo). Tiene acceso a células dendríticas en sitios de lesión de mucosa o posiblemente a células dendríticas que han emitido prolongaciones entre células epiteliales para obtener muestras del mundo externo. Las células dendríticas internalizan el VIH hacia endosomas tempranos levemente ácidos y migran hacia el tejido linfoide (panel central). El VIH se transloca de regreso hacia la superficie celular, y cuando la célula dendrítica encuentra células T CD4 en un tejido linfoide secundario, el VIH se transfiere hacia la célula T (panel derecho).

transporte confirma la sugerencia de que el VIH puede infectar células CD4 de modo directo o mediante la sinapsis inmunitaria formada entre células dendríticas y células T CD4.

Las células del epitelio de capa única que cubren el recto y el endocérvix expresan CCR5 y otra molécula de unión a VIH, glucoesfingolípido galactosilceramida, y se ha mostrado que translocan de manera selectiva variantes de VIH R5, pero no X4, a través de la monocapa epitelial, lo que permite que el VIH se una a células T CD4 y células dendríticas submucosas y las infecte. La infección de células T CD4 por medio de CCR5 ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección, y continúa; las células T CD4 activadas explican la producción importante de VIH durante toda la infección. En etapas tardías de la infección, en casi 50% de los casos, el fenotipo vírico cambia hacia el tipo X4 que infecta células T mediante correceptores CXCR4, y esto va seguido por una rápida declinación del recuento de células T CD4, y progresión hacia sida.

12-24 La variación genética en el hospedador puede alterar la tasa de progresión de la enfermedad

La tasa de progresión de la infección por VIH hacia sida puede modificarse por la conformación genética de la persona infectada. La variación genética en el tipo de HLA es un factor: los alelos HLA-B57 y HLA-B27 se relacionan con mejor pronóstico, y HLA-B35 con progresión más rápida de la enfermedad. La homocigosidad del HLA clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) se relaciona con progresión más rápida, probablemente porque la respuesta de células T a la infección es menos diversa. Ciertos polimorfismos de los receptores parecidos a inmunoglobulina de células citolíticas (KIR) presentes sobre linfocitos citolíticos (sección 2-31), en particular el receptor KIR-3DS1 en combinación con ciertos alelos de HLA-B, retrasan la progresión a sida.

El caso más claro de variación genética que afecta a la infección por VIH es un alelo mutante de CCR5 que cuando es homocigoto bloquea con eficacia la infección por VIH-1, y cuando es heterocigoto hace más lenta la progresión hacia sida. Esto se comenta con mayor detalle en la sección que sigue. Las mutaciones que afectan la producción de citocinas como IL-10 e IFN-γ también han quedado comprendidas en la restricción de la progresión de la infección por VIH. En la figura 12-22 se enumeran los genes que influyen sobre la progresión a sida.

12-25 Una deficiencia genética del correceptor CCR5 confiere resistencia a la infección por VIH *in vivo*

La evidencia de la importancia de los receptores de quimiocinas en la infección por VIH proviene de estudios en un pequeño grupo de individuos con riesgo alto de exposición a VIH-1 pero que permanecen seronegativos. Los cultivos de linfocitos y macrófagos provenientes de estas personas fueron relativamente resistentes a infección por VIH, y se encontró que secretan cifras altas de las quimiocinas CCL3, CCL4 y CCL5 en respuesta a inoculación por VIH. La resistencia de estos individuos raros a la infección por VIH ahora se ha explicado por el descubrimiento de que son homocigotos para una variante alélica, no funcional, de CCR5, llamada Δ32, que se produce por una deleción de 32 pares de bases de la región

Fig. 12-22. Los genes que influyen sobre la progresión hacia sida en seres humanos. E, un efecto que actúa en etapas tempranas de la progresión a sida; L, actúa en etapas tardías en la progresión a sida; ?, posible mecanismo de acción, sin evidencia directa. Reimpresa, con autorización, de Macmillan Publishers Ltd: *Nat. Genet*. S.J O'Brien, G.W. Nelson, **36**: 565-574© 2004.

Genes que retrasan la progresión hacia sida

Gen	Alelo	Modo	Efecto	Mecanismo de acción
Entrada del VIH				
CCR5	Δ32	Recesivo	Previene infección	Deleción de expresión de CCR5
		Dominante	Previene linfoma (L)	Disminuye CCR5 disponible
			Retrasa el sida	
	P1	Recesivo	Acelera el sida (E)	Incrementa la expresión de CCR5
CCR2	I64	Dominante	Retrasa el sida	Interactúa con CXCR4 y lo reduce
CCL5	In1.1c	Dominante	Acelera el sida	Disminuye la expresión de CCL5
CXCL12	3´A	Recesivo	Retrasa el sida (L)	Obstaculiza la transición CCR5-CXCR4 (?)
CXCR6	E3K	Dominante	Acelera neumonía por *P. carinii* (L)	Altera activaciones de célula T (?)
CCL2-CCL7-CCL11	H7	Dominante	Aumenta la infección	Estimula la respuesta inmunitaria (?)
Citocina anti-VIH				
IL10	5´A	Dominante	Limita la infección	Disminuye la expresión de IL-10
			Acelera el sida	
IFN-G	–179T	Dominante	Acelera el sida (E)	
Inmunidad adquirida, de tipo celular				
HLA	A, B, C	Homocigoto	Acelera el sida	Disminuye la extensión de reconocimiento de epítopo del HLA clase I
	*B*27*	Codominante	Retrasa el sida	Retrasa el escape de VIH-1
	*B*57*			
	*B*35-Px*		Acelera el sida	Desvía la eliminación del VIH-1 por células T mediada por CD8
Inmunidad adquirida, innata				
KIR3DS1	3DS1	Epistásico con HLA-Bw4	Retrasa el sida	Elimina células VIH^+, HLA^- (?)

codificante que causa una mutación por desplazamiento de marco y una proteína truncada. La frecuencia de gen de este alelo mutante en poblaciones caucásicas es muy alta, de 0.09 (es decir, casi 10% de la población es portador heterocigoto del alelo, y aproximadamente 1% es homocigoto). El alelo mutante no se ha encontrado en japoneses ni en africanos de raza negra de África occidental o central. La deficiencia heterocigota de CCR5 podría proporcionar cierta protección contra la transmisión sexual de la infección por VIH, y una reducción modesta del índice de progresión de la enfermedad. Además del polimorfismo estructural del gen, tanto en caucásicos como en estadounidenses de raza negra se ha encontrado variación en la región promotora del gen CCR5. Diferentes variantes promotoras se relacionaron con tasas distintas de progresión de la enfermedad.

Estos resultados proporcionan confirmación marcada de que CCR5 es el principal correceptor de macrófagos y linfocitos T utilizado por el VIH para establecer infección primaria *in vivo*, y ofrece la posibilidad de que la infección primaria podría quedar bloqueada por antagonistas del receptor CCR5. De hecho, hay evidencia preliminar de que los inhibidores de bajo peso molecular de este receptor pueden bloquear la infección de macrófagos por VIH *in vitro*. Esos inhibidores podrían ser los precursores de fármacos útiles que pueden tomarse por vía oral para prevenir la infección. Es poco probable que esos fármacos proporcionen protección completa, porque un número muy pequeño de individuos que son homocigotos para la variante no funcional de CCR5 está infectado por VIH. Tales individuos parecen haber sufrido infección primaria originada por cepas de X4 del virus.

12-26 El RNA del VIH se transcribe por la transcriptasa inversa vírica hacia el DNA que se integra en el genoma de la célula hospedadora

Una vez que el virus entra a las células, se replica del mismo modo que otros retrovirus. Una de las proteínas portadas por la partícula de virus es la transcriptasa inversa vírica, que transcribe el RNA vírico hacia una copia de DNA complementario (cDNA). El cDNA vírico luego se integra en el genoma de la célula hospedadora por medio de la integrasa vírica, que también entra a la célula con el RNA vírico. La copia de cDNA integrada se conoce como **provirus**. En la figura 12-23 se muestra el ciclo infeccioso completo. En células T CD4 activadas, la replicación del virus se inicia mediante transcripción del provirus (véase la sección que sigue). Al igual que otros retrovirus, el VIH puede establecer una infección latente en la cual el provirus permanece quiescente. Esto parece ocurrir en células T CD4 de memoria y en macrófagos inactivos, y se cree que estas células son un reservorio importante de infección.

El genoma del VIH consta de nueve genes flanqueados por secuencias de repetición terminales largas (LTR). Estas últimas son necesarias para la integración del provirus en el DNA de la célula hospedadora, y contienen sitios de unión para proteínas reguladoras de gen que controlan la expresión de los genes víricos. Al igual que otros retrovirus, el VIH tiene tres genes principales: *gag, pol* y *env* (fig. 12-24). El gen *gag* codifica las proteínas estructurales del centro vírico; *pol,* las enzimas comprendidas en la replicación e integración víricas, y *env,* las glucoproteínas de cubierta vírica. Los mRNA *gag* y *pol* se traducen para dar origen a poliproteínas, cadenas polipeptídicas largas que después se dividen por medio de la **proteasa vírica** (también codificada mediante *pol*) hacia proteínas funcionales individuales. El producto del gen *env*, gp160, tiene que dividirse por una proteasa de la célula hospedadora hacia gp120 y gp41, que luego se montan como trímeros hacia la cubierta vírica. El VIH tiene otros seis genes de menor tamaño que codifican para las proteínas que afectan de diversas maneras la replicación y la infectividad víricas (fig. 12-24). Dos de éstas, Tat y Rev, efectúan funciones reguladoras que son esenciales para la replicación vírica. Las cuatro restantes, Nef, Vif, Vpr y Vpu, son esenciales para la producción eficiente de virus *in vivo*.

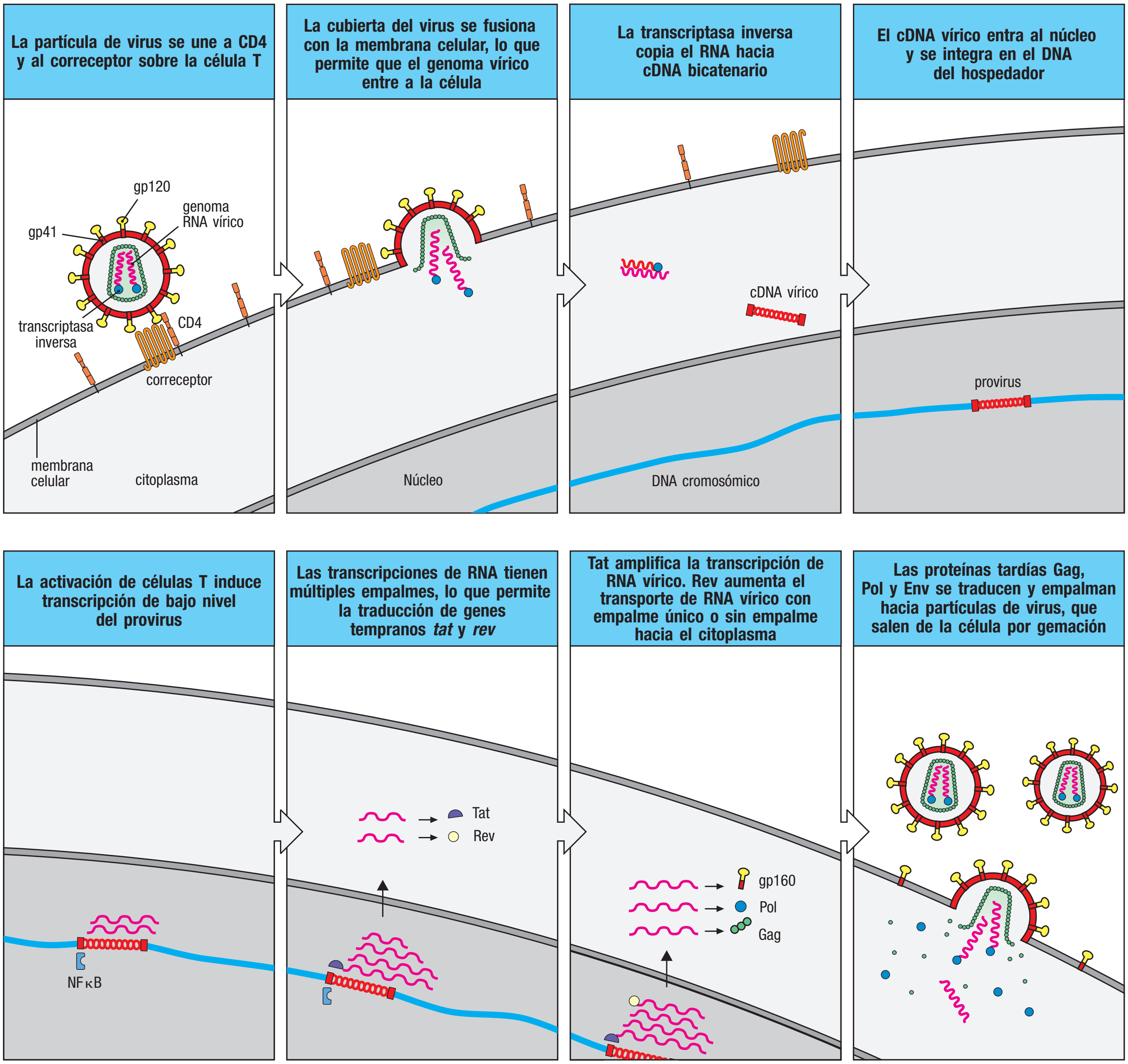
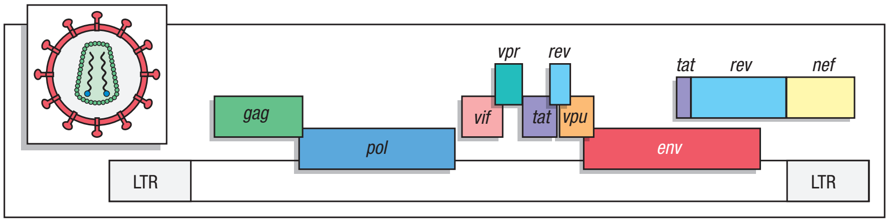

La partícula de virus se une a CD4 y al correceptor sobre la célula T
gp120
genoma RNA vírico
gp41
transcriptasa inversa
CD4
correceptor
membrana celular
citoplasma
La cubierta del virus se fusiona con la membrana celular, lo que permite que el genoma vírico entre a la célula
Núcleo
La transcriptasa inversa copia el RNA hacia cDNA bicatenario
cDNA vírico
DNA cromosómico
El cDNA vírico entra al núcleo y se integra en el DNA del hospedador
provirus
La activación de células T induce transcripción de bajo nivel del provirus
NFκB
Las transcripciones de RNA tienen múltiples empalmes, lo que permite la traducción de genes tempranos *tat* y *rev*
Tat
Rev
Tat amplifica la transcripción de RNA vírico. Rev aumenta el transporte de RNA vírico con empalme único o sin empalme hacia el citoplasma
gp160
Pol
Gag
Las proteínas tardías Gag, Pol y Env se traducen y empalman hacia partículas de virus, que salen de la célula por gemación

Fig. 12-23. Ciclo de vida del VIH. Fila superior: el virus se une a CD4 usando gp120, que es alterada por unión a CD4 de modo que ahora también se une a un receptor de quimiocina que actúa como correceptor para la entrada de virus. Esta unión libera gp41, que causa fusión de la cubierta vírica con la membrana celular y liberación del centro vírico hacia el citoplasma. Una vez en el citoplasma, el centro vírico libera el genoma RNA, que se transcribe de manera inversa hacia cDNA bicatenario usando la transcriptasa inversa vírica. El cDNA bicatenario migra hacia el núcleo en asociación con la integrasa vírica y la proteína Vpr, y se integra en el genoma de la célula, con lo cual se convierte en un provirus. Fila inferior: la activación de células T CD4 induce la expresión de los factores de transcripción NFκB y NFAT que se unen a la LTR provírica e inician la transcripción del genoma del VIH. Las primeras transcripciones víricas se procesan de modo extenso, y producen mRNA empalmados que codifican para varias proteínas reguladoras, incluso Tat y Rev. La Tat aumenta la transcripción desde el provirus y se une a las transcripciones de RNA, y las estabiliza en forma que puede traducirse. Rev se une a las transcripciones RNA y las transporta hacia el citosol. A medida que se incrementan las concentraciones de Rev, transcripciones víricas menos extensamente empalmadas, y no empalmadas, se transportan hacia afuera del núcleo. Las transcripciones con empalme único y sin empalme codifican las proteínas estructurales del virus, y las transcripciones no empalmadas, que también son los nuevos genomas víricos, se empacan con estas proteínas para formar muchas partículas víricas nuevas.

Fig. 12-24. Organización genómica del VIH. Al igual que todos los retrovirus, el VIH-1 tiene un genoma RNA flanqueado por repeticiones terminales largas (LTR) comprendidas en la integración vírica y en la regulación de la transcripción del genoma vírico. El genoma puede leerse en tres estructuras y varios de los genes víricos se superponen en diferentes estructuras de lectura. Esto permite al virus codificar muchas proteínas en un genoma pequeño. Todos los retrovirus infecciosos sintetizan los tres productos proteínicos principales: Gag, Pol y Env. Se enumeran las funciones conocidas de los diferentes genes y sus productos. Se sabe que los productos de *gag*, *pol* y *env* están presentes en la partícula vírica madura, junto con el RNA vírico. Los mRNA para las proteínas Tat, Rev y Nef se producen por empalme de transcripciones víricas, de manera que sus genes están divididos en el genoma vírico. En el caso de la Nef, sólo se traduce un exón, que se muestra en amarillo.



Gen		Producto/función de gen
gag	Antígeno específico de grupo	Proteínas centrales y proteínas de matriz
pol	Polimerasa	Enzimas transcriptasa inversa, proteasa e integrasa
env	Envoltura	Glucoproteínas transmembrana. La gp120 se une a CD4 y CCR5; gp41 se requiere para la fusión e internalización de virus
tat	Transactivador	Regulador positivo de transcripción
rev	Regulador de la expresión vírica	Permite exportación de transcripciones no empalmadas y parcialmente empalmadas desde el núcleo
vif	Infectividad vírica	Afecta la infectividad de partículas
vpr	Proteína vírica R	Transporte de DNA hacia el núcleo. Incrementa la producción de virión. Paro del ciclo celular
vpu	Proteína vírica U	Promueve la degradación intracelular de CD4 y aumenta la liberación de virus desde la membrana celular
nef	Factor de regulación negativa	Incrementa la replicación vírica *in vivo* e *in vitro*. Disminuye la expresión de CD4, MHC de clases I y II

12-27 La replicación del VIH sólo ocurre en células T activadas

La activación de células T estimula la producción de partículas de virus infecciosas a partir de un provirus de VIH en las células T CD4. Esto induce a los factores de transcripción NFκB y NFAT, que se unen a promotores en la LTR vírica, lo que inicia la transcripción de RNA vírico por la polimerasa de RNA II celular. Dicha transcripción se empalma de varios modos a fin de producir mRNA para las proteínas víricas. Las proteínas Gag y Gag-Pol son traducidas a partir de mRNA no empalmado; Vif, Vpr, Vpu y Env son traducidas a partir de mRNA vírico con empalme único; Tat, Rev y Nef son traducidas a partir de mRNA con múltiple empalme. Tat aumenta mucho la transcripción de RNA vírico desde el provirus por el complejo de polimerasa de RNA II. Se une a la región de activación transcripcional (TAR) en el provirus 5′LTR en un complejo con la ciclina celular T1 y su colaborador, la cinasa 9 dependiente de ciclina (CDK9), para formar un complejo que fosforila a la polimerasa de RNA y estimula su actividad de alargamiento de RNA. La expresión del complejo de ciclina T1-CDK9 está muy incrementada en células T activadas en comparación con las quiescentes. Junto con la expresión aumentada de NFκB y NFAT en células T activadas, esto puede explicar la capacidad del VIH para encontrarse inactivo en células T en reposo y replicarse en células T activadas (fig. 12-25).

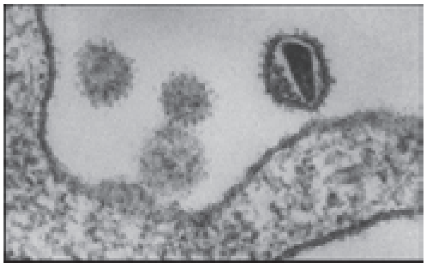


Fig. 12-25. El VIH se replica en células T CD4 activadas. A la derecha puede observarse con claridad un virión completo. Fotografía cortesía de H. Gelderblom.

Las células eucariotas tienen mecanismos para prevenir la exportación desde el núcleo celular de transcripciones de mRNA empalmadas de manera incompleta. Esto podría plantear un problema para un retrovirus que es dependiente de la exportación de especies de mRNA sin empalme, con empalme único, y con empalme múltiple para traducir el complemento total de proteínas víricas. La proteína Rev es la solución del virus para este problema. La exportación desde el núcleo y la traducción de las tres proteínas del VIH codificadas por las transcripciones de mRNA por completo empalmadas (Tat, Nef, y Rev) ocurre en etapas tempranas después de la infección vírica, por medio de los mecanismos celulares normales del hospedador de exportación de mRNA. La proteína Rev expresada entra al núcleo y se une a una secuencia de RNA vírico específica, el elemento de respuesta Rev (RRE). En presencia de *rev*, el RNA se exporta desde el núcleo antes de que pueda empalmarse, de modo que se pueden producir las proteínas estructurales y el genoma de RNA. Rev también se une a una proteína de transporte celular llamada Crm1, que ocupa una vía del hospedador para exportar especies de mRNA a través de poros nucleares hacia el citoplasma.

Cuando el provirus se activa por vez primera, las concentraciones de Rev son bajas, las transcripciones se translocan con lentitud desde el núcleo y, así, pueden ocurrir múltiples eventos de empalme. De esta manera, se producen más Tat, y Rev, y Tat a su vez asegura que se realicen más transcripciones víricas. Más tarde, cuando se han incrementado las concentraciones de Rev, las transcripciones se translocan con rapidez desde el núcleo sin empalmar o sólo con empalme único. Estas transcripciones sin empalme o con empalme único se traducen para producir los componentes estructurales del centro y la cubierta víricos, junto con la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa vírica, todas las cuales se necesitan para formar nuevas partículas de virus. Las transcripciones no empalmadas completas que se exportan desde el núcleo en etapas tardías del ciclo infeccioso son necesarias para la traducción de *gag* y *pol*, y están también destinadas a ser empacadas con las proteínas como los genomas RNA de las nuevas partículas de virus.

El éxito de la replicación del virus también depende de las proteínas Nef, Vif, Vpr y Vpu. Vif (factor de infectividad vírica) es una proteína transportadora de RNA que se acumula en el citoplasma y en la membrana plasmática de células infectadas. Vif actúa para superar una defensa celular natural contra retrovirus. Las células expresan una desaminasa de citidina llamada APOBEC, que puede incorporarse hacia viriones. Esta enzima, que pertenece a la misma familia de proteínas que la desaminasa de citidina inducida por activación (AID) (sección 12-10), cataliza la conversión de desoxicitidina hacia desoxiuridina en la primera cadena de cDNA vírico transcrito de modo inverso, lo que destruye su capacidad para codificar proteínas víricas. Vif induce el transporte de APOBEC hacia proteasomas, donde se degrada. La expresión de Nef (factor de regulación negativo) en etapas tempranas del ciclo de vida vírica induce activación de células T un estado persistente de infección por VIH. Nef inhibe la expresión de moléculas del MHC de clase I en las células infectadas, por lo que hay menos probabilidad de ser destruidas por células T citotóxicas. También inhibe la presentación de péptidos restringida por MHC de clase II a células T CD4, lo que inhibe la generación de una respuesta inmunitaria antivírica. No se entiende por completo la función de Vpr (proteína vírica R), pero tiene diversas actividades que aumentan la producción y liberación de virus. Vpu (proteína vírica U) es singular para el VIH-1 y variantes del SIV, y es necesaria para la maduración de viriones progenie y su liberación eficiente.

12-28 El tejido linfoide es el principal reservorio de infección por VIH

Aunque la carga y la rotación de VIH por lo general se miden en términos de RNA presente en viriones en la sangre, un reservorio importante de infección por VIH es el tejido linfoide, en el cual se encuentran células T CD4, monocitos, macrófagos y células dendríticas infectados. Además, el VIH queda atrapado en forma de complejos inmunitarios sobre la superficie de células dendríticas foliculares en el centro germinal. Estas células no están infectadas, pero pueden actuar como una reserva de viriones infecciosos. Otros reservorios potenciales para VIH-1 que pueden contribuir a su persistencia a largo plazo son células infectadas en el sistema nervioso central, el tubo digestivo y el aparato urogenital masculino.

A partir de estudios de pacientes que están recibiendo farmacoterapia, se estima que más de 95% del virus que puede detectarse en el plasma se deriva de células T CD4 infectadas de manera productiva, que tienen una vida media muy breve, de casi dos días (fig. 12-27). Las células T CD4 productoras de virus se encuentran en las áreas de células T del tejido linfoide, y se cree que estas sucumben a la infección mientras están siendo activadas en una respuesta inmunitaria. Las células T de memoria CD4 infectadas de modo latente que se reactivan por antígeno también producen virus que puede diseminarse hacia otras células T CD4 activadas. Por desgracia, las células T CD4 de memoria, con infección latente tienen una vida media muy larga, de casi 44 meses. Esto significa que la farmacoterapia quizá no sea capaz de eliminar una infección por VIH y, por ende, necesita administrarse de por vida. Además de las células activas o latentes infectadas, una población grande adicional de células está infectada por provirus defectuosos, que no producen virus infecciosos.

Los macrófagos y las células dendríticas parecen tener la capacidad para albergar VIH en replicación sin ser necesariamente destruidos por el virus, y se cree que son un reservorio importante de infección; también sirven como un medio para la diseminación de virus hacia otros tejidos, como el cerebro. Si bien la infección por VIH no parece comprometer la función de los macrófagos como células presentadoras de antígeno, se cree que el virus causa modelos anormales de secreción de citocinas que podrían explicar la emaciación que por lo general ocurre en pacientes con sida en etapas tardías de la enfermedad.

12-29 La respuesta inmunitaria controla el VIH pero no lo elimina

La infección por VIH genera una respuesta inmunitaria que contiene el virus pero sólo muy rara vez lo elimina, si es que llega a hacerlo. En la figura 12-26 se muestra la evolución temporal de diversos elementos en la respuesta inmunitaria adaptativa al VIH, junto con las concentraciones de virus infeccioso en el plasma. La fase aguda inicial que ocurre conforme se desarrolla la respuesta inmunitaria adaptativa va seguida por la fase crónica, semiestable, que finalmente culmina en sida. El pensamiento actual indica que la citopaticidad mediada por virus es muy importante durante la infección temprana, y que esto origina un agotamiento considerable de células T CD4, en particular en las mucosas. Después de la fase aguda hay una buena recuperación inicial, pero los linfocitos citotóxicos dirigidos contra células infectadas por VIH, activación inmunitaria (directa e indirecta), citopaticidad, y generación insuficiente de células T, se combinan para establecer el estado crónico, durante el cual aparece inmunodeficiencia. En esta sección se consideran a su vez las funciones de las células T CD8 citotóxicas, células T CD4, anticuerpos y factores solubles en la respuesta inmunitaria a la infección por VIH que finalmente no logra contener la infección.

Estudios de células de sangre periférica de individuos infectados revelan células T citotóxicas específicas para péptidos víricos que pueden destruir células infectadas *in vitro*. *In vivo*, puede observarse que las células T citotóxicas invaden sitios de replicación de VIH y podrían, en teoría, ser la causa de la destrucción de muchas células productivas infectadas antes de que se liberen virus infecciosos, lo que contiene la carga vírica en las cifras casi estables que son características del periodo asintomático. La evidencia de la importancia clínica del control de células infectadas por VIH por células T CD8 citotóxicas proviene de estudios que relacionan las cifras y actividad de células T CD8 con la carga vírica. Se encontró una correlación inversa entre el número de células T CD8 que portan un receptor específico para un péptido del VIH restringido por HLA-A2, y la cantidad de RNA

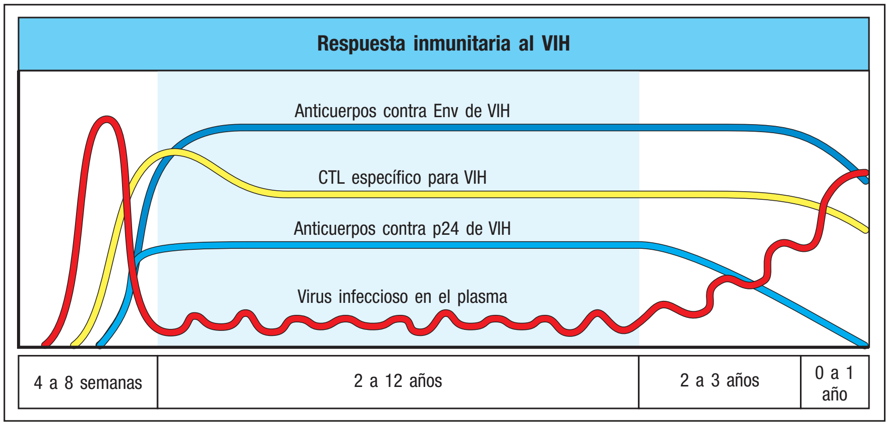


Fig. 12-26. Respuesta inmunitaria al VIH. El virus infeccioso está presente en cifras relativamente bajas en la sangre periférica de individuos infectados en el transcurso de una fase asintomática prolongada, durante la cual el virus se replica de modo persistente en tejidos linfoides. Durante este periodo, los recuentos de células T CD4 declinan de manera gradual, aunque los anticuerpos y las células T CD8 citotóxicas dirigidos contra el virus permanecen en cifras altas. En la figura se muestran dos respuestas de anticuerpos, una a la proteína de envoltura (Env) del VIH, y una a la proteína central p24. Finalmente, las concentraciones de anticuerpos y de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos para VIH también disminuyen, y hay aumento progresivo de VIH infeccioso en la sangre periférica.

vírico en el plasma. De modo similar, los pacientes que tienen cifras altas de células T CD8 específicas para VIH mostraron progresión más lenta de la enfermedad que aquellos con cifras bajas. Asimismo, hay evidencia directa proveniente de experimentos en macacos infectados por SIV, de que las células T CD8 citotóxicas controlan células infectadas por retrovirus *in vivo*. El tratamiento de animales infectados con anticuerpos monoclonales que eliminan células T CD8 fue seguido por un gran incremento de la carga vírica.

Diversos factores producidos por células CD4, CD8 y linfocitos citolíticos tienen importancia en la inmunidad antivírica. Evidencias de actividad supresora no citotóxica de células CD8 sobre VIH-1 provinieron de la observación de que las células mononucleares de sangre periférica (PMBC) de individuos asintomáticos seropositivos no replicaron VIH-1 *in vitro*, pero el agotamiento de células T CD8, mas no de otras células (p. ej., linfocitos citolíticos) de esta fracción de PMBC, llevó a un aumento de la replicación vírica. Ahora se sabe que la inhibición está mediada por proteínas secretadas. Quimiocinas como CCL5, CCL3 y CCL4 se liberan en el sitio de infección e inhiben la diseminación de virus (sin destruir a la célula) al competir con cepas R5 de VIH-1 por la ocupación del correceptor CCR5, mientras que factores aún desconocidos compiten con cepas R4 por unión a CXCR4. Las citocinas como IFN-α e IFN-γ tal vez también participen en el control de la diseminación de virus, pero no está claro un mecanismo para esto.

Además de ser un blanco importante para infección por VIH, tres fragmentos de evidencia muestran que las células T CD4 también tienen una función importante en la respuesta del hospedador a células infectadas por VIH. En primer lugar, se encuentra una correlación inversa entre la fuerza de las respuestas proliferativas de células T CD4 a antígeno de VIH y la carga vírica. En segundo lugar, algunos pacientes que no progresaron hacia sida mucho tiempo después de la infección por VIH mostraron fuertes respuestas proliferativas de células T CD4. En tercer lugar, el tratamiento temprano con antirretrovíricos de individuos con infección aguda se relacionó con recuperación de las respuestas proliferativas de CD4 a antígenos de VIH. Si el tratamiento antirretrovírico se suspendió, las respuestas de CD4 persistieron en algunas de estas personas, y se relacionaron con cifras de viremia reducidas. De cualquier modo, la infección persistió en todos los pacientes, y es probable que el control inmunitario de la infección finalmente fracase. Si las respuestas de células T CD4 son esenciales para el control de la infección por VIH, el hecho de que el VIH es trópico para estas células y las destruye, quizá sea la explicación de la incapacidad a largo plazo de la respuesta inmunitaria del hospedador para controlar la infección.

Los anticuerpos contra antígenos víricos de envoltura gp120 y gp41 se producen en respuesta a infección, pero al igual que con las células T, son incapaces de eliminar la infección. Los anticuerpos reaccionan bien con antígenos purificados *in vitro* y con restos víricos, pero se unen poco a viriones con envoltura intactos, o a células infectadas. Esto sugiere que la conformación natural de estos antígenos, que están densamente glucosilados, no es accesible a anticuerpos producidos de modo natural. Hay evidencia sólida de que los anticuerpos no pueden modificar de manera importante la enfermedad establecida. La administración pasiva de anticuerpos contra VIH puede proteger a animales de experimentación contra infección de mucosas por VIH, y esto ofrece esperanza de que sea posible crear una vacuna eficaz que podría prevenir infecciones nuevas.

Las mutaciones que ocurren a medida que el VIH se replica pueden permitir que las variantes de virus resultantes escapen al reconocimiento de anticuerpo neutralizante o células T citotóxicas, y contribuyan al fracaso a largo plazo del sistema inmunitario para contener la infección. Una respuesta inmunitaria a menudo está dominada por células T específicas para epítopos particulares (los epítopos **inmunodominantes**) y se han encontrado mutaciones en péptidos de VIH inmunodominantes presentados por moléculas del MHC de clase I. Se ha encontrado que los péptidos mutantes inhiben células T con capacidad de respuesta al epítopo natural, lo que permite que virus tanto mutantes como naturales sobrevivan. También se han informado péptidos mutantes inhibidores en infecciones por virus de la hepatitis B, y péptidos inmunodominantes mutantes similares podrían contribuir a la persistencia de otras infecciones víricas.

Infecciones	
Parásitos	*Toxoplasma* spp. *Cryptosporidium* spp. *Leishmania* spp. *Microsporidium* spp.
Bacterias intracelulares	*Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium avium intracellulare* *Salmonella* spp.
Hongos	*Pneumocystis carinii* *Cryptococcus neoformans* *Candida* spp. *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis*
Virus	Herpes simple Citomegalovirus Herpes zoster

Enfermedades malignas
Sarcoma de Kaposi —(HHV8) Linfoma no Hodgkin, incluso linfoma de Burkitt positivo para EBV Linfoma primario del cerebro

Fig. 12-27. Diversos patógenos y cánceres oportunistas pueden causar la muerte a pacientes que tienen sida. Las infecciones son la principal causa de muerte en el sida; la infección respiratoria por *P. jiroveci* (antes *P. carinii*) y micobacterias es la más importante. Casi todos estos patógenos requieren activación de macrófago eficaz por células T CD4, o células T citotóxicas eficaces para la defensa del hospedador. Los patógenos oportunistas están presentes en el ambiente normal, pero causan enfermedad grave principalmente en hospedadores que tienen alteraciones inmunitarias, como los pacientes con sida y los que padecen cáncer. Los individuos con sida también son susceptibles a varios cánceres raros, como sarcoma de Kaposi (relacionado con el herpesvirus humano 8 [HHV8]) y diversos linfomas, lo que sugiere que en circunstancias normales la vigilancia inmunitaria de los herpesvirus causales por células T puede prevenir esos tumores (cap. 15).

Un avance interesante en el estudio de la inmunidad contra VIH es la identificación de varias proteínas celulares que pueden dirigirse hacia la replicación del VIH. La enzima APOBEC (sección 12-27) causa mutación extensa de cDNA de VIH recién formado, lo que destruye su capacidad de codificación y replicación. La APOBEC es activa en células T CD4 en reposo, pero se degrada en células T CD4 infectadas, lo que proporciona otra razón por la que las células T CD4 en reposo son resistentes a infección. La potente acción antirretrovírica de la APOBEC ha despertado considerable interés por encontrar moléculas pequeñas que interfieren con su degradación inducida por virus. Otra proteína citoplásmica, TRIM 5α, limita infecciones por VIH-1 en monos *Rhesus*, probablemente al dirigirse hacia la cápside vírica y evitar el descubrimiento y la liberación de RNA vírico.

12-30 La destrucción de la función inmunitaria como resultado de infección por VIH lleva a incremento de la susceptibilidad a infección oportunista y finalmente a la muerte

Cuando el número de células T CD4 disminuye por debajo de una cifra crítica, se pierde la inmunidad celular, y aparecen infecciones por diversos microbios oportunistas (fig. 12-27). Por lo común, la resistencia se pierde en etapas tempranas para levaduras del género *Candida* que se encuentran en la cavidad bucal y para *M. tuberculosis*, que se manifiesta como un aumento de la prevalencia de algodoncillo (candidosis bucal) y tuberculosis, respectivamente. Más tarde, los pacientes sufren herpes zoster, causado por la activación del virus del herpes zoster latente, linfomas de células B inducidos por EBV, y sarcoma de Kaposi, un tumor de células endoteliales que probablemente represente una respuesta a citocinas producidas en la infección y al herpesvirus llamado HHV-8 que se identificó en estas lesiones. La neumonía causada por el hongo *P. jiroveci* (antes *P. carinii*) es frecuente y a menudo fue letal antes de que se introdujeran tratamientos antimicóticos eficaces. La coinfección por virus de la hepatitis C es frecuente y se relaciona con progresión más rápida de hepatitis. Durante las etapas finales del sida, la infección por citomegalovirus o complejo de *M. avium* es más notoria. Cabe hacer notar que no todos los pacientes con sida adquieren todas estas infecciones o tumores, y que hay otros tumores e infecciones que son menos prominentes pero que aun así son importantes. En la figura 12-27 se enumeran las infecciones y tumores oportunistas más frecuentes, la mayor parte de los cuales normalmente son controlados por la inmunidad celular por linfocitos T CD4 que disminuye conforme los recuentos de células T CD4 disminuyen hacia 0 (fig. 12-19).

12-31 Los fármacos que bloquean la replicación de VIH producen un rápido decremento de los títulos de virus infecciosos, y un incremento de las células T CD4

Estudios con fármacos potentes que bloquean por completo el ciclo de replicación del VIH indican que el virus se está replicando con rapidez en todas las fases de la infección, incluso la fase asintomática. Dos proteínas víricas en particular han sido el objetivo de fármacos dirigidos a suspender la replicación del virus. Éstos son la transcriptasa inversa vírica, que se requiere para la síntesis del provirus, y la proteasa vírica, que divide las poliproteínas víricas para producir las proteínas del virón y las enzimas víricas. La transcriptasa inversa es inhibida por análogos de nucleósido como la zidovudina (AZT), que fue el primer fármaco contra VIH en ser autorizado en Estados Unidos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa y la proteasa evitan el establecimiento de infección adicional en células no infectadas. Las células que ya están infectadas pueden seguir produciendo viriones porque, una vez que se establece el provirus, no se necesita transcriptasa inversa para hacer nuevas partículas víricas, mientras que la proteasa vírica actúa como un paso de maduración muy tardío del virus, y la inhibición de la proteasa no evita que se libere el virus. Sin embargo, en ambos casos los viriones liberados no son infecciosos, y se evitan ciclos adicionales de infección y replicación.

La introducción de tratamiento combinado con inhibidores de proteasa vírica y análogos de nucleósido, también conocida como **tratamiento antirretrovírico muy activo (HAART)**, redujo de modo notorio la mortalidad y morbilidad en pacientes con infección avanzada por VIH en Estados Unidos entre 1995 y 1997 (fig. 12-28). Muchos pacientes que reciben HAART muestran una disminución rápida y notoria de la viremia, y finalmente mantienen cifras de RNA de VIH cerca del límite de detección (50 copias/ml de plasma) durante periodos prolongados (fig. 12-29).

La HAART también se acompaña de un aumento lento pero constante de células T CD4, pese al hecho de que muchos otros compartimientos del sistema inmunitario permanecen alterados. Aun cuando la HAART es eficaz para tratar infección por VIH, el efecto máximo de este tratamiento se ve limitado por los reservorios víricos establecidos en etapas tempranas de la infección. El cese de HAART conduce a un rebote rápido de la multiplicación de virus, lo que implica que los pacientes requerirán tratamiento por tiempo indefinido. Por último, a causa de los efectos secundarios graves y el costo, HAART no está disponible en la mayor parte del mundo.

No está claro de qué manera las partículas de virus se eliminan con tanta rapidez de la circulación después del inicio de HAART. Parece más probable que sean opsonizados por anticuerpos específicos y complemento, y eliminados por células fagocíticas del sistema de fagocitos mononucleares. Las partículas de VIH opsonizadas también pueden quedar atrapadas sobre la superficie de células dendríticas foliculares en folículos linfoides, que se sabe que captan complejos antígeno:anticuerpo y los retienen durante periodos prolongados.

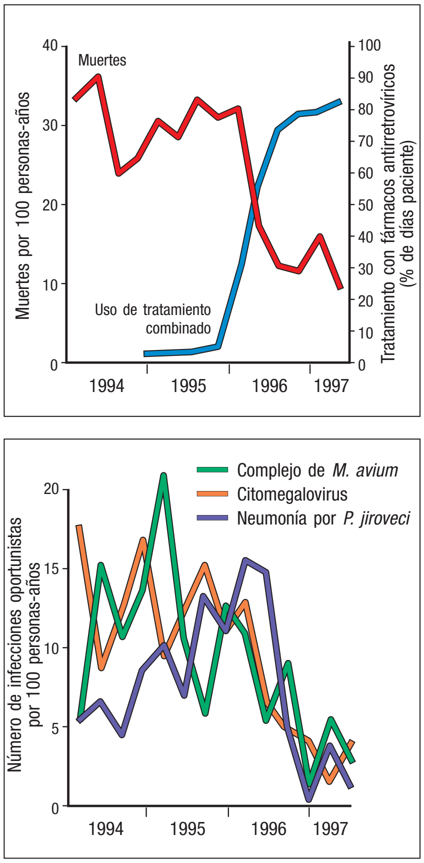


Fig. 12-28. La morbilidad y mortalidad en la infección por VIH avanzada disminuyeron en Estados Unidos en paralelo con la introducción de farmacoterapia antirretrovírica combinada. En el gráfico superior se muestra el número de muertes, expresado cada trimestre como las muertes por 100 personas-años. En el gráfico inferior se muestra la disminución de las infecciones oportunistas causadas por citomegalovirus, *Pneumocystis carinii*, y *Mycobacterium avium*, durante el mismo periodo. Figura basada en datos de F. Palella.

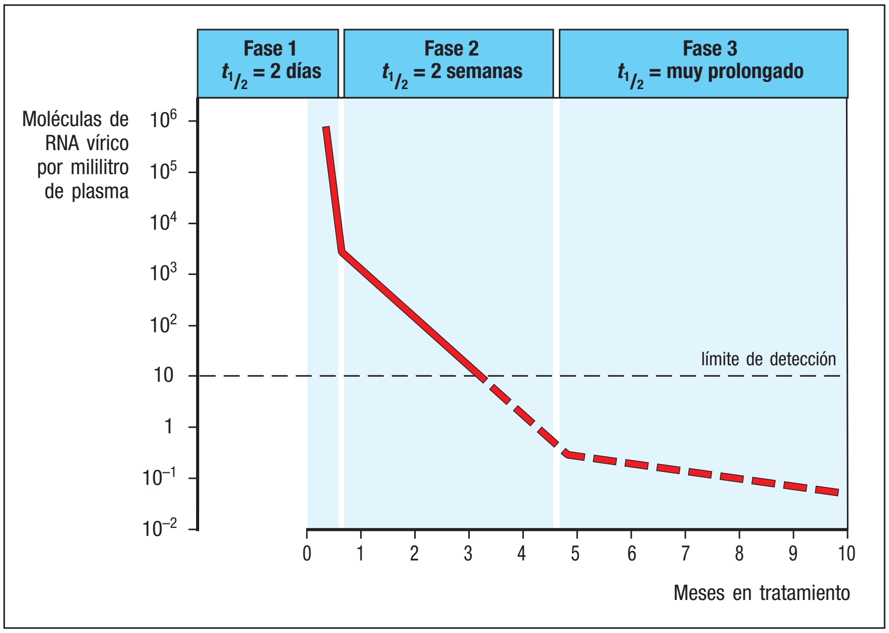


Fig. 12-29. Evolución temporal de la reducción de VIH que circula en la sangre, con tratamiento farmacológico. La producción de nuevas partículas de VIH puede suspenderse durante periodos prolongados mediante combinaciones de inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa vírica. Luego del inicio de ese tipo de tratamiento, la producción de virus se restringe conforme estas células mueren y no hay células nuevas infectadas. La vida media de la descomposición del virus ocurre en tres fases. La primera tiene una vida media de alrededor de dos días, lo que refleja la vida media de células T CD4 activas infectadas, y dura casi dos semanas, tiempo durante el cual la producción del virus declina a medida que los linfocitos activos infectados al inicio del tratamiento mueren. El virus liberado se elimina con rapidez de la circulación, donde tiene una vida media ($t_{1/2}$) de 6 h, y hay un decremento de las cifras de virus en el plasma de más de 95% durante esta primera fase. La segunda fase dura alrededor de seis meses, y tiene una vida media de casi dos semanas, en la cual el virus se libera desde macrófagos infectados y desde células T CD4 en reposo, con infección latente, estimuladas para dividirse y desarrollar infección activa. Se cree entonces que hay una tercera fase de duración desconocida que se produce por la reactivación de provirus integrados en células T de memoria y otros reservorios de infección de vida prolongada. Este reservorio de células con infección latente podría permanecer presente durante muchos años. En la actualidad es imposible medir esta fase de descomposición vírica porque las concentraciones plasmáticas de virus están por debajo de cifras detectables (línea punteada). Datos cortesía de G.M. Shaw.

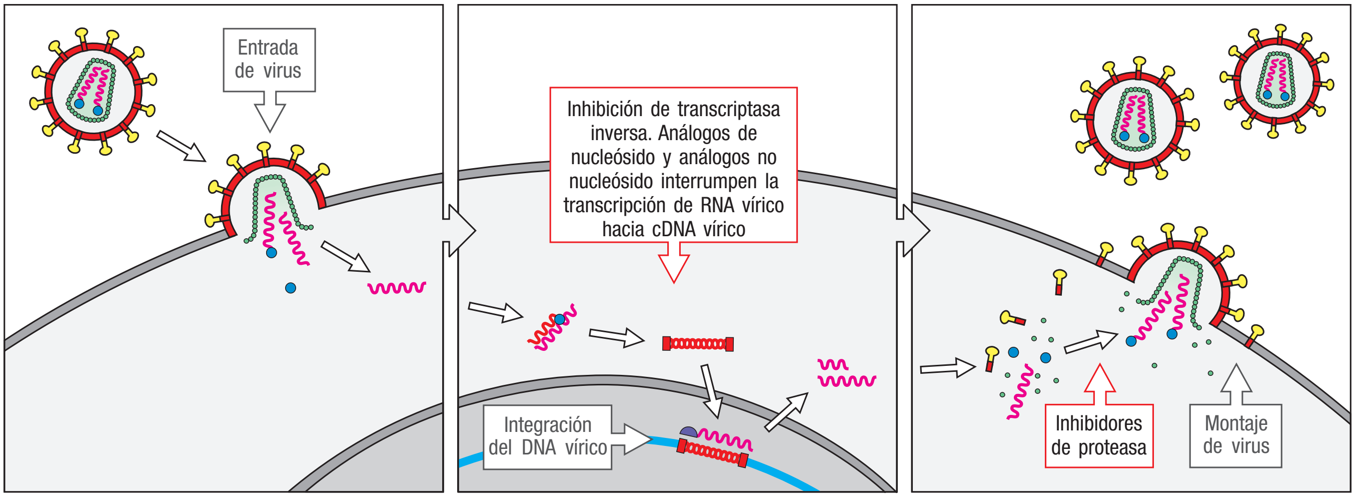
El otro tema traído a colación por estudios de farmacoterapia es el efecto de la replicación del VIH sobre la dinámica de población de células T CD4. La declinación de la viremia plasmática se acompaña de un incremento uniforme de los recuentos de células T CD4 en sangre periférica: ¿Cuál es el origen de las nuevas células T CD4 que aparecen una vez que se empieza el tratamiento? Se han establecido tres mecanismos complementarios para la recuperación del número de células T CD4. El primero de éstos es una redistribución de las células T CD4 de memoria desde tejidos linfoides hacia la circulación a medida que se controla la replicación vírica; esto ocurre en el transcurso de semanas luego del inicio del tratamiento. El segundo es la reducción de las cifras anormales de activación inmunitaria conforme se controla la infección por VIH, relacionada con menor destrucción de células T CD4 infectadas, por linfocitos T citotóxicos. El tercero es mucho más lento y se produce por el surgimiento de células T indiferenciadas nuevas en el timo. Aunque el timo muestra involución con la edad, la evidencia de que estas células de aparición tardía son de origen tímico proviene de la observación de que contienen círculos de escisión de receptor de célula T (TREC) (sección 4-9).

Dado que los reservorios latentes de infección representan la principal causa de fracaso para erradicar el virus mediante farmacoterapia, se han explorado modos de eliminar este reservorio. Una estrategia incluye la administración de citocinas como IL-2, IL-6 y TNF-α que favorecen la transcripción y replicación víricas en células que albergan el virus latente, lo que facilita las acciones de la HAART. La IL-2 es una de las nuevas citocinas activadoras de células T que se ha probado en estudios en el tratamiento de sida para reforzar el sistema inmunitario agotado. A pesar de su falta de efecto sobre la eliminación de RNA de VIH-1, el tratamiento con IL-2 induce un aumento de casi seis veces el recuento de células T CD4 cuando se administra en combinación con tratamiento antirretrovírico; el incremento depende más de células T indiferenciadas que de células T de memoria. Aún debe analizarse si la IL-2 tiene beneficios clínicos, en particular por los efectos secundarios relacionados entre los que se encuentran síntomas seudogripales, congestión de senos paranasales, presión arterial baja, y toxicidad hepática. En la figura 12-30 se ilustran las etapas del ciclo de vida del VIH que se están considerando como objetivos terapéuticos.

12-32 El VIH acumula muchas mutaciones en el transcurso de la infección y la farmacoterapia pronto va seguida por aparición de variantes resistentes a fármacos

La replicación del VIH rápida, con la generación de 10^9 a 10^{10} viriones cada día, está acoplada con un índice de mutación de casi 3×10^{-5} por base de nucleótido por ciclo de replicación y, de este modo, causa generación de muchas variantes de

Fig. 12-30. Posibles blancos para la interferencia con el ciclo de vida del VIH. En principio, el VIH podría ser atacado por medio de fármacos terapéuticos en múltiples puntos en su ciclo de vida: entrada del virus, inhibición de transcriptasa inversa, inserción de cDNA vírico hacia el DNA celular mediante la integrasa vírica, división de poliproteínas víricas por medio de la proteasa vírica, y ensamble y gemación de viriones infecciosos. Hasta ahora, sólo se han creado fármacos que inhiben la acción de la transcriptasa inversa y la proteasa. Se dispone de ocho inhibidores análogos de nucleósido de la transcriptasa inversa, y siete inhibidores de proteasa. El tratamiento combinado usando diferentes clases de fármacos es más eficaz que la monoterapia.


Entrada de virus
Inhibición de transcriptasa inversa. Análogos de nucleósido y análogos no nucleósido interrumpen la transcripción de RNA vírico hacia cDNA vírico
Integración del DNA vírico
Inhibidores de proteasa
Montaje de virus

VIH en un paciente infectado único en el transcurso de un día. El índice de mutación alto surge a partir de la naturaleza propensa a error de la replicación retrovírica. La transcriptasa inversa carece de los mecanismos de corrección relacionados con polimerasas celulares de DNA, y los genomas RNA de retrovirus se copian hacia el DNA con fidelidad relativamente baja. La transcripción del DNA provírico hacia RNA por la polimerasa de RNA II también es un proceso de baja fidelidad. Un virus persistente que se replica con rapidez, que está pasando por estos dos pasos repetidas veces en el transcurso de una infección puede acumular muchas mutaciones, y en un individuo infectado se encuentran diversas variantes de VIH, a veces llamadas **cuasi especies**. Este fenómeno se reconoció por vez primera en el VIH, y desde entonces ha resultado ser común a todos los lentivirus.

Como consecuencia de su variabilidad alta, el VIH presenta con rapidez resistencia a antivíricos. Cuando se administra un fármaco, surgen variantes del virus con mutaciones que confieren resistencia al fármaco, y se multiplican hasta que se recuperan las cifras previas de virus. La resistencia a algunos de los inhibidores de proteasa requiere sólo una mutación única, y aparece después de sólo algunos días (fig. 12-31); la resistencia a algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa aparece en un tiempo igual de corto. En cambio, la resistencia al análogo de nucleósido zidovudina tarda meses en aparecer, y requiere que ocurran tres o cuatro mutaciones en la transcriptasa inversa vírica. Como resultado de la aparición relativamente rápida de resistencia a todos los fármacos anti-VIH conocidos, la farmacoterapia exitosa depende del tratamiento combinado (sección 12-31). También podría ser importante iniciar el tratamiento en etapas tempranas de la evolución de una infección, lo que reduce la probabilidad de que un virus variante haya acumulado todas las mutaciones necesarias para resistir al tratamiento combinado.

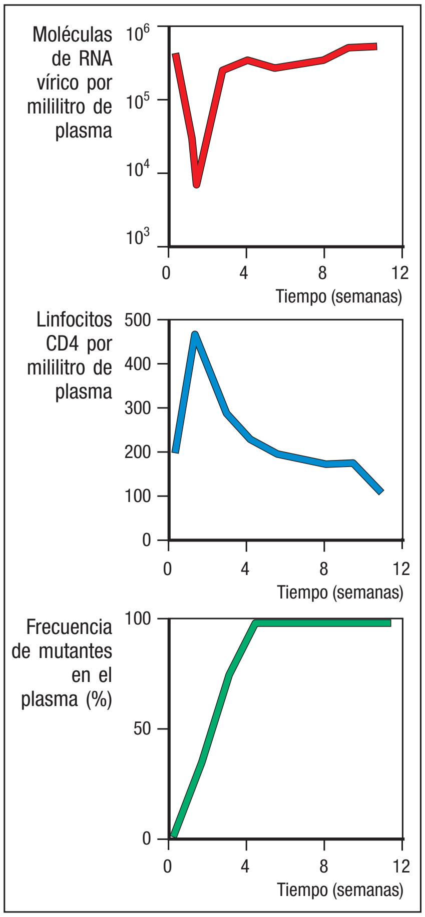


Fig. 12-31. La resistencia del VIH a inhibidores de proteasa aparece con rapidez. Después de la administración de un inhibidor de proteasa único a un paciente con VIH hay disminución precipitada de las concentraciones de RNA vírico en el plasma, con una vida media de alrededor de dos días (panel superior). Esto se acompaña de un incremento inicial del número de células de CD4 en sangre periférica (panel central). En el transcurso de días luego del inicio de la farmacoterapia, pueden detectarse variantes mutantes resistentes a fármacos en el plasma (panel inferior) y en linfocitos de sangre periférica. Después de sólo cuatro semanas de tratamiento, las concentraciones de RNA y las de linfocitos CD4 vuelven a sus concentraciones originales previas a la farmacoterapia, y 100% del VIH plasmático está presente como el mutante resistente a fármaco.

12-33 La vacunación contra VIH es una solución atractiva, pero plantea muchas dificultades

El objetivo final es una vacuna segura y eficaz para la prevención de infección por VIH y sida, pero su logro está preñado de dificultades que no se han encarado en el desarrollo de vacunas contra otras enfermedades. El principal problema es la naturaleza de la infección, que presenta un virus que prolifera con rapidez extrema y causa infección sostenida ante fuertes respuestas de células T citotóxicas y de anticuerpos. Se ha considerado el desarrollo de vacunas que podrían administrarse a pacientes ya infectados, para reforzar respuestas inmunitarias y prevenir la progresión hacia sida, así como vacunas profilácticas que se administrarían para evitar la infección inicial. El desarrollo de vacunación terapéutica en quienes ya están infectados es en extremo difícil. Como se comenta en la sección previa, el VIH evoluciona en pacientes individuales por medio de la proliferación selectiva de virus mutantes que escapan al reconocimiento por anticuerpos y células T citotóxicas. La capacidad del virus para persistir en forma latente como un provirus silencioso desde el punto de vista transcripcional, invisible al sistema inmunitario, también podría evitar que incluso una persona inmunizada elimine una infección una vez que se ha establecido.

Hay más esperanza de que la vacunación profiláctica evite una infección nueva. Pero incluso aquí, la falta de efecto de la respuesta inmunitaria normal, y la escala total de diversidad de secuencia entre cepas de VIH en la población en conjunto es un desafío importante. Los pacientes infectados por una cepa de virus no parecen tener resistencia a cepas estrechamente relacionadas, lo que excluye una vacuna universal. Por ejemplo, un paciente infectado por VIH-1 clado AE se trató de manera exitosa durante 28 meses, pero tres meses luego del cese del tratamiento contrajo una infección por un VIH-1 clado B como resultado de encuentros sexuales en Brasil, donde este clado es endémico. También se han descrito casos de superinfección, en los cuales dos cepas infectan de modo simultáneo a la misma célula. La clave entre las dificultades es la incertidumbre respecto a la forma que podría adoptar la inmunidad protectora contra VIH. Se desconoce si se necesitan anticuerpos, respuestas por células T CD4 o por células T CD8 citotóxicas, o los tres, para lograr inmunidad protectora, y qué epítopos podrían proporcionar los blancos para dicha inmunidad.

Pese a este entorno pesimista, hay razones para esperar que puedan crearse vacunas exitosas. Despiertan particular interés los grupos poco comunes de personas que han quedado expuestas con suficiente frecuencia al VIH como para que sea casi seguro que hayan quedado infectadas, pero que no han presentado la enfermedad. En algunos casos esto se debe a una deficiencia hereditaria del receptor de quimiocina utilizado como correceptor para la entrada del VIH (sección 12-25). Este receptor de quimiocina mutante no ocurre en África, donde se ha identificado un grupo de ese tipo. Se encontró que un grupo pequeño de personas que se dedican a la prostitución en Kenia y Gambia, que se estima han estado expuestas a muchas parejas del sexo masculino infectadas por VIH cada mes por cinco años, carecen de respuestas de anticuerpo pero tienen respuestas de células T citotóxicas a diversos epítopos peptídicos del VIH. Estas mujeres parecen haberse inmunizado de manera natural contra este virus. La vigilancia de varias de ellas mostró que más tarde, alrededor de 10% adquirió infección por VIH. De manera paradójica, esta infección se encontró con mayor frecuencia en mujeres que habían reducido su trabajo sexual y, así, su exposición regular al virus. Una explicación posible es que la ausencia de exposición repetida a antígenos del VIH llevó a una pérdida de la respuesta de células T citotóxicas, lo que hizo a las mujeres susceptibles a la infección.

Se están probando diversas estrategias en un intento por crear vacunas contra VIH. Muchas vacunas exitosas contra otras enfermedades víricas contienen una cepa viva atenuada del virus, que suscita una respuesta inmunitaria pero no causa enfermedad (sección 15-23). Hay dificultades considerables en la creación de vacunas con virus vivos atenuados contra VIH, en gran parte la preocupación de recombinación entre cepas de vacuna y virus silvestres, que llevaría a la reversión hacia virulencia. Un método alternativo es el uso de vacunación con DNA, una técnica que se comenta en la sección 15-27. En experimentos en primates se efectuó un estudio piloto de vacunación con DNA contra VIH seguida por la administración de un refuerzo con una vacuna modificada recombinante, que contiene antígenos del VIH, y fue exitosa para prevenir la infección por una exposición intrarrectal administrada siete meses luego de la vacunación de refuerzo. Por cada éxito en la ruta hacia la vacunación contra VIH hay un revés. Se vacunó a monos Rhesus con una vacuna de DNA contra SIV junto con una proteína de fusión IL-2, y después se expusieron a un híbrido de SIV-VIH patógeno. Seis meses más tarde de la exposición, uno de los monos presentó una enfermedad parecida a sida que se relacionó con el surgimiento de un virus que portaba una mutación puntual en un epítopo Gag inmunodominante que es reconocido por células T citotóxicas. Éste es un buen ejemplo pero deprimente de la capacidad del VIH para escapar al control inmunitario bajo la presión de una respuesta de células T citotóxicas.

También se han elaborado vacunas de subunidad, que inducen una respuesta contra sólo algunas proteínas en el virus. Una de esas vacunas elaboradas a partir de la proteína de cubierta gp120 se probó en chimpancés. Esta vacuna resultó ser específica para la cepa precisa del virus usada para hacerla y, por tanto, fue inútil en la protección contra infección natural. Las vacunas de subunidad también son menos eficientes para inducir respuestas prolongadas de células T citotóxicas. Pese a los resultados en chimpancés, una vacuna de proteína gp120 recombinante se probó en estudios en voluntarios humanos no infectados. Un pequeño número de los voluntarios después contrajo infección por VIH-1, cuya evolución no fue modificada por la vacunación previa.

Además de los obstáculos biológicos para crear vacunas eficaces contra VIH, hay problemas éticos difíciles. No es ético efectuar un estudio de vacuna sin tratar al mismo tiempo de disminuir la exposición de una población vacunada al virus. Aun así, la eficacia de una vacuna sólo puede valorarse en una población en la cual el índice de exposición al virus es lo suficientemente alto como para valorar si la vacunación protege contra infección. Esto significa que los estudios iniciales de vacunas tienen que efectuarse en países donde la incidencia de infección es muy alta y las medidas de salud pública todavía no han logrado reducir la diseminación del VIH.

12-34 La prevención y educación son un método para controlar la diseminación del VIH y el sida

Una manera en la cual se sabe que es posible proteger contra infección por VIH es evitar el contacto con líquidos corporales, como semen, sangre, hemoderivados, o leche materna de personas infectadas. De hecho, se ha demostrado repetidas veces que esta precaución, suficientemente simple en el mundo desarrollado, basta para evitar la infección, porque los trabajadores sanitarios pueden atender a pacientes con sida durante periodos prolongados sin seroconversión ni signos de infección.

De cualquier modo, para que esta estrategia funcione es necesario efectuar análisis clínicos en forma periódica en personas que tienen riesgo de infección por VIH, de manera que puedan poner en práctica las medidas necesarias para evitar transmitir el virus a otros. Esto, a su vez, requiere estricta confidencialidad y confianza mutua. Una barrera para el control del VIH es la renuencia de los individuos a averiguar si están o no infectados, en especial porque una de las consecuencias de resultados positivos en un análisis clínico para VIH es la estigmatización por la sociedad. Como resultado, los individuos infectados pueden infectar en forma involuntaria a muchos otros. En contraposición se encuentra el éxito de la farmacoterapia combinada (sección 12-31), que proporciona un incentivo para que las personas potencialmente infectadas identifiquen la presencia de infección y obtengan los beneficios del tratamiento. La responsabilidad es fundamental en la prevención del sida, y una ley que asegure los derechos de las personas infectadas por VIH podría generar un gran avance hacia el estímulo de una conducta responsable. Los derechos de las personas infectadas por este virus están protegidos en algunos países. El problema es más profundo en las naciones menos desarrolladas, donde las precauciones de salud elementales son en extremo difíciles de establecer.

Resumen

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Esta epidemia mundial se está diseminando a un índice alarmante, en especial por contacto heterosexual en países menos desarrollados. El VIH es un retrovirus con cubierta que se replica en células del sistema inmunitario. La entrada del virus exige la presencia de CD4 y un receptor de quimiocina particular, y el ciclo vírico depende de factores de transcripción encontrados en células T activadas. La infección por VIH causa pérdida de células T CD4, y viremia aguda que desaparece con rapidez a medida que aparecen respuestas de células T citotóxicas, pero la infección por VIH no se elimina mediante esta respuesta inmunitaria. Las células infectadas quedan activadas y después también son destruidas, lo cual es un dato clave que distingue entre VIH e infecciones naturales no patógenas de primates africanos por diversos SIV. El VIH establece un estado de infección persistente en el cual el virus se está replicando en forma continua en células recién infectadas. El tratamiento actual consta de combinaciones de inhibidores de proteasa vírica, junto con análogos de nucleósido que inhiben la transcriptasa inversa, lo que causa una rápida disminución de las cifras de virus e incremento más lento de los recuentos de células T CD4. El principal efecto de la infección por virus de inmunodeficiencia adquirida es la destrucción de células T CD4, que ocurre por los efectos citopáticos directos de la infección por VIH y por destrucción por células T CD8 citotóxicas. A medida que los recuentos de células T CD4 disminuyen, el cuerpo se hace progresivamente más susceptible a infección oportunista. A la postre, la mayoría de los individuos infectados por VIH presenta sida y muere; sin embargo, una pequeña minoría (3 a 7%) permanece sana durante muchos años sin efectos nocivos manifiestos de infección. Se espera tener la capacidad de aprender a partir de estas personas cómo puede controlarse la infección por VIH. La existencia de estas personas, y de otras que parecen haber quedado inmunizadas de manera natural contra la infección, da esperanza de que sea posible crear vacunas eficaces contra el VIH.

Resumen del capítulo 12

Mientras que la mayor parte de las infecciones desencadena inmunidad protectora, casi todos los patógenos exitosos han desarrollado algunos medios para resistir al menos en parte la respuesta inmunitaria, y pueden originar enfermedad grave y persistente. Algunos individuos tienen deficiencias hereditarias de diferentes componentes del sistema inmunitario, lo que los hace muy susceptibles a ciertas clases de agentes infecciosos. La infección persistente y las enfermedades por inmunodeficiencia hereditarias ilustran la importancia de la inmunidad innata y adaptativa en una defensa eficaz del hospedador contra la infección, y representan enormes desafíos para la investigación inmunológica futura. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que lleva a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), combina las características de un agente infeccioso persistente con la capacidad para crear inmunodeficiencia en su hospedador humano, una combinación que por lo general es lentamente letal para el paciente. La clave para combatir nuevos patógenos como el VIH es entender de manera más completa las propiedades básicas del sistema inmunitario y su función en el combate de infección.

Preguntas

12-1 *Enumere las maneras en las cuales los virus pueden evadir el sistema inmunitario. ¿Cuál de estas estrategias conduce a infección crónica, y por qué?*

12-2 *Comente los factores que permiten a los virus del herpes mantener infecciones latentes en el hospedador, y de qué modo ocurre reactivación de manera que el virus pueda diseminarse de un hospedador a otro.*

12-3 *A partir de lo que ha aprendido acerca de la infección por* Leishmania *en otros capítulos (p. ej., caps. 8 y 10), comente cómo la acumulación de células T_{reg} en la dermis es probable que altere la eliminación del patógeno desde este sitio.*

12-4 *Se cree que el virus de la hepatitis C interfiere con la activación y maduración de células dendríticas. a) ¿De qué modo esto permite al virus establecer una infección crónica? b) ¿De qué otra manera el HCV podría evadir la respuesta inmunitaria?*

12-5 *Comente la importancia general de una respuesta equilibrada, más que una polarizada, de células T CD4 y citocina a infección. Ilustre su respuesta usando un patógeno específico. ¿En cuál enfermedad una respuesta polarizada es más beneficiosa, y por qué?*

12-6 *Mencione las causas de inmunodeficiencias que afectan linfocitos T. ¿Por qué éstas por lo general afectan las respuestas inmunitarias más gravemente que las deficiencias que sólo afectan a las células B?*

12-7 *¿Qué enseñan las personas con inmunodeficiencias hereditarias y adquiridas acerca del mecanismo normal de protección del hospedador contra tuberculosis?*

12-8 *¿De qué modo la infección por VIH causa sida?*

12-9 *¿Por qué es difícil elaborar una vacuna contra VIH?*

12-10 *¿Por qué la infección por VIH no puede curarse por medio de farmacoterapia?*

Referencias generales

Chapel, H., Geha, R., and Rosen, F.: **Primary immunodeficiency diseases: an update.** *Clin. Exp. Immunol.* 2003, **132**:9–15.

Cohen, O.J., Kinter, A., and Fauci, A.S.: **Host factors in the pathogenesis of HIV disease.** *Immunol. Rev.* 1997, **159**:31–48.

De Cock, K.M., Mbori-Ngacha, D., and Marum, E.: **Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century.** *Lancet* 2002, **360**:67–72.

De Cock, K.M.: **Epidemiology and the emergence of human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond B* 2001, **356**:795–798.

Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M., De-Saint-Basile, G., DeVillartay, J.P., Di-Santo, J.P., Hivroz, C., Rieux-Laucat, F., and Le-Deist, F.: **Naturally occurring primary deficiencies of the immune system.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:93–124.

Hill, A.V.: **The immunogenetics of human infectious diseases.** *Annu. Rev. Immunol.* 1998, **16**:593–617.

Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., Hahn, B.H., Wolinsky, S., and Bhattacharya, T.: **Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains.** *Science* 2000, **288**:1789–1796.

Lederberg, J.: **Infectious history.** *Science* 2000, **288**:287–293.

McNicholl, J.M., Downer, M.V., Udhayakumar, V., Alper, C.A., and Swerdlow, D.L.: **Host–pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera.** *Annu. Rev. Public Health* 2000, **21**:15–46.

Royce, R.A., Sena, A., Cates, W., Jr., and Cohen, M.S.: **Sexual transmission of HIV.** *N. Engl. J. Med.* 1997, **336**:1072–1078.

Tortorella, D., Gewurz, B.E., Furman, M.H., Schust, D.J., and Ploegh, H.L.: **Viral subversion of the immune system.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:861–926.

Xu, X.N., Screaton, G.R., and McMichael, A.J.: **Virus infections: escape, resistance, and counterattack.** *Immunity* 2001, **15**:867–870.

Zinkernagel, R.M.: **Immunology taught by viruses.** *Science* 1996, **271**:173–178.

Referencias de sección

12-1 La variación antigénica permite a los patógenos escapar del sistema inmunitario

Clegg, S., Hancox, L.S., and Yeh, K.S.: ***Salmonella typhimurium* fimbrial phase variation and FimA expression.** *J. Bacteriol.* 1996, **178**:542–545.

Cossart, P.: **Host/pathogen interactions. Subversion of the mammalian cell cytoskeleton by invasive bacteria.** *J. Clin. Invest.* 1997, **99**:2307–2311.

Donelson, J.E., Hill, K.L., and El-Sayed, N.M.: **Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes.** *Mol. Biochem. Parasitol.* 1998, **91**:51–66.

Gibbs, M.J., Armstrong, J.S., and Gibbs, A.J.: **Recombination in the hemagglutinin gene of the 1918 'Spanish flu'.** *Science* 2001, **293**:1842–1845.

Hatta, M., Gao, P., Halfmann, P., and Kawaoka, Y.: **Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses.** *Science* 2001, **293**:1840–1842.

Kuppers, R.: **B cells under the influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:801–812.

Laver, G., and Garman, E.: **Virology. The origin and control of pandemic influenza.** *Science* 2001, **293**:1776–1777.

Ressing, M.E., Keating, S.E., van Leeuwen, D., Koppers-Lalic, D., Pappworth, I.Y., Wiertz, E.J., and Rowe, M.: **Impaired transporter associated with antigen processing-dependent peptide transport during productive EBV infection.** *J.-Immunol.* 2005, **174**:6829–6838.

Rudenko, G., Cross, M., and Borst, P.: **Changing the end: antigenic variation orchestrated at the telomeres of African trypanosomes.** *Trends Microbiol.* 1998, **6**:113–116.

Seifert, H.S., Wright, C.J., Jerse, A.E., Cohen, M.S., and Cannon, J.G.: **Multiple gonococcal pilin antigenic variants are produced during experimental human infections.** *J. Clin. Invest.* 1994, **93**:2744–2749.

Webster, R.G.: **Virology. A molecular whodunit.** *Science* 2001, **293**:1773–1775.

12-2 Algunos virus persisten *in vivo* al dejar de replicarse hasta que la respuesta inmunitaria disminuye

Cohen, J.I.: **Epstein–Barr virus infection.** *N. Engl. J. Med.* 2000, **343**:481–492.

Ehrlich, R.: **Selective mechanisms utilized by persistent and oncogenic viruses to interfere with antigen processing and presentation.** *Immunol. Res.* 1995, **14**:77–97.

Garcia Blanco, M.A., and Cullen, B.R.: **Molecular basis of latency in pathogenic human viruses.** *Science* 1991, **254**:815–820.

Hahn, G., Jores, R., and Mocarski, E.S.: **Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:3937–3942.

Ho, D.Y.: **Herpes simplex virus latency: molecular aspects.** *Prog. Med. Virol.* 1992, **39**:76–115.

Longnecker, R., and Miller, C.L.: **Regulation of Epstein–Barr virus latency by latent membrane protein 2.** *Trends Microbiol.* 1996, **4**:38–42.

Macsween, K.F., and Crawford, D.H.: **Epstein–Barr virus—recent advances.** *Lancet Infect. Dis.* 2003, **3**:131–140.

Mitchell, B.M., Bloom, D.C., Cohrs, R.J., Gilden, D.H., and Kennedy, P.G.: **Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia.** *J. Neurovirol.* 2003, **9**:194–204.

Nash, A.A.: **T cells and the regulation of herpes simplex virus latency and reactivation.** *J. Exp. Med.* 2000, **191**:1455–1458.

Wensing, B., and Farrell, P.J.: **Regulation of cell growth and death by Epstein–Barr virus.** *Microbes Infect.* 2000, **2**:77–84.

Yewdell, J.W., and Hill, A.B.: **Viral interference with antigen presentation.** *Nat. Immunol.* 2002, **2**:1019-1025.

12-3 Algunos patógenos resisten a la destrucción por mecanismos de defensa del hospedador, o los aprovechan para sus propios fines

Alcami, A., and Koszinowski, U.H.: **Viral mechanisms of immune evasion.** *Trends Microbiol.* 2000, **8**:410–418.

Arvin, A.M.: **Varicella-zoster virus: molecular virology and virus–host interactions.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2001, **4**:442–449.

Brander, C., and Walker, B.D.: **Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:379–386.

Cooper, S.S., Glenn, J., and Greenberg, H.B.: **Lessons in defense: hepatitis C, a case study.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:363–365.

Connolly, S.E., and Benach, J.L.: **The versatile roles of antibodies in *Borrelia* infections.** *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, **3**:411–420.

Cosman, D., Fanger, N., Borges, L., Kubin, M., Chin, W., Peterson, L., and Hsu, M.L.: **A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules.** *Immunity* 1997, **7**:273–282.

Gewurz, B.E., Gaudet, R., Tortorella, D., Wang, E.W., and Ploegh, H.L.: **Virus subversion of immunity: a structural perspective.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:442–450.

Hadler, J.L.: **Learning from the 2001 anthrax attacks: immunological characteristics.** *J. Infect. Dis.* 2007, **195**:163–164.

Lauer, G.M., and Walker, B.D.: **Hepatitis C virus infection.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:41–52.

McFadden, G., and Murphy, P.M.: **Host-related immunomodulators encoded by poxviruses and herpesviruses.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2000, **3**:371–378.

Miller, J.C., and Stevenson, B.: ***Borrelia burgdorferi* erp genes are expressed at different levels within tissues of chronically infected mammalian hosts.** *Int. J. Med. Microbiol.* 2006, **296** Suppl 40:185–194.

Park, J.M., Greten, F.R., Li, Z.W., and Karin, M.: **Macrophage apoptosis by anthrax lethal factor through p38 MAP kinase inhibition.** *Science* 2002, **297**:2048–2051.

Radolf, J.D.: **Role of outer membrane architecture in immune evasion by *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi*.** *Trends Microbiol.* 1994, **2**:307–311.

Sinai, A.P., and Joiner, K.A.: **Safe haven: the cell biology of nonfusogenic pathogen vacuoles.** *Annu. Rev. Microbiol.* 1997, **51**:415–462.

12-4 La inmunodepresión o las respuestas inmunitarias inapropiadas pueden contribuir a enfermedad persistente

Auffermann-Gretzinger, S., Keeffe, E.B., and Levy, S.: **Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection.** *Blood* 2001, **97**:3171–3176.

Bhardwaj, N.: **Interactions of viruses with dendritic cells: a double-edged sword.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:795–799.

Bloom, B.R., Modlin, R.L., and Salgame, P.: **Stigma variations: observations on suppressor T cells and leprosy.** *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**:453–488.

Fleischer, B.: **Superantigens.** *APMIS* 1994, **102**:3–12.

Kanto, T., Hayashi, N., Takehara, T., Tatsumi, T., Kuzushita, T., Ito, A., Sasaki, Y., Kasahara, A., and Hori, M.: **Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals.** *J. Immunol.* 1999, **162**:5584–5591.

Lerat, H., Rumin, S., Habersetzer, F., Berby, F., Trabaud, M.A., Trepo, C., and Inchauspe, G.: ***In vivo* tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype, and cell phenotype.** *Blood* 1998, **91**:3841–3849.

Salgame, P., Abrams, J.S., Clayberger, C., Goldstein, H., Convit, J., Modlin, R.L., and Bloom, B.R.: **Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones.** *Science* 1991, **254**:279–282.

Swartz, M.N.: **Recognition and management of anthrax—an update.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1621–1626.

12-5 Las respuestas inmunitarias pueden contribuir de modo directo a la patogenia

Cheever, A.W., and Yap, G.S.: **Immunologic basis of disease and disease regulation in schistosomiasis.** *Chem. Immunol.* 1997, **66**:159–176.

Doherty, P.C., Topham, D.J., Tripp, R.A., Cardin, R.D., Brooks, J.W., and Stevenson, P.G.: **Effector $CD4^+$ and $CD8^+$ T-cell mechanisms in the control of respiratory virus infections.** *Immunol. Rev.* 1997, **159**:105–117.

Openshaw, P.J.: **Immunopathological mechanisms in respiratory syncytial virus disease.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1995, **17**:187–201.

Varga, S.M., Wang, X., Welsh, R.M., and Braciale, T.J.: **Immunopathology in RSV infection is mediated by a discrete oligoclonal subset of antigen-specific $CD4^+$ T cells.** *Immunity* 2001, **15**:637–646.

12-6 Las células T reguladoras pueden afectar el resultado de una enfermedad infecciosa

Rouse, B.T., Sarangi, P.P., and Suvas, S.: **Regulatory T cells in virus infections.** *Immunol. Rev.* 2006, **212**:272–286.

Waldmann, H., Adams, E., Fairchild, P., and Cobbold, S.: **Infectious tolerance and the long-term acceptance of transplanted tissue.** *Immunol. Rev.* 2006,**212**:301–313.

12-7 El antecedente de infecciones repetidas sugiere diagnóstico de inmunodeficiencia

Carneiro-Sampaio, M., and Coutinho, A.: **Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies.** *Infect. Immun.* 2007, **75**:1545–1555.

Cunningham-Rundles, C., and Ponda, P.P.: **Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5:**880–892.

Rosen, F.S., Cooper, M.D., and Wedgwood, R.J.: **The primary immunodeficiencies.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **333**:431–440.

12-8 Las enfermedades por inmunodeficiencia hereditaria se producen por defectos genéticos recesivos

Fischer, A.: **Inherited disorders of lymphocyte development and function.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:445–447.

Kokron, C.M., Bonilla, F.A., Oettgen, H.C., Ramesh, N., Geha, R.S., and Pandolfi, F.: **Searching for genes involved in the pathogenesis of primary immunodeficiency diseases: lessons from mouse knockouts.** *J. Clin. Immunol.* 1997, **17**:109–126.

Smart, B.A., and Ochs, H.D.: **The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders.** *Curr. Opin. Pediatr.* 1997, **9**:570–576.

Smith, C.I., and Notarangelo, L.D.: **Molecular basis for X-linked immunodeficiencies.** *Adv. Genet.* 1997, **35**:57–115.

12-9 Las concentraciones bajas de anticuerpos causan incapacidad para eliminar bacterias extracelulares

Bruton, O.C.: **Agammaglobulinemia.** *Pediatrics* 1952, **9**:722–728.

Burrows, P.D., and Cooper, M.D.: **IgA deficiency.** *Adv. Immunol.* 1997, **65**:245–276.

Desiderio, S.: **Role of Btk in B cell development and signaling.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:534–540.

Fuleihan, R., Ramesh, N., and Geha, R.S.: **X-linked agammaglobulinemia and immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM: immunodeficiencies of B cell development and differentiation.** *Adv. Immunol.* 1995, **60**:37–56.

Lee, M.L., Gale, R.P., and Yap, P.L.: **Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency.** *Annu. Rev. Med.* 1997, **48**:93–102.

Notarangelo, L.D.: **Immunodeficiencies caused by genetic defects in protein kinases.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:448–453.

Ochs, H.D., and Wedgwood, R.J.: **IgG subclass deficiencies.** *Annu. Rev. Med.* 1987, **38**:325–340.

Preud'homme, J.L., and Hanson, L.A.: **IgG subclass deficiency.** *Immunodefic. Rev.* 1990, **2**:129–149.

12-10 Algunas deficiencias de anticuerpos pueden ser causadas por defectos de la función de células B o T

Doffinger, R., Smahi, A., Bessia, C., Geissmann, F., Feinberg, J., Durandy, A., Bodemer, C., Kenwrick, S., Dupuis-Girod, S., Blanche, S., *et al.*: **X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-κB signaling.** *Nat. Genet.* 2001, **27**:277–285.

Durandy, A., and Honjo, T.: **Human genetic defects in class-switch recombination (hyper-IgM syndromes).** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:543–548.

Ferrari, S., Giliani, S., Insalaco, A., Al Ghonaium, A., Soresina, A.R., Loubser, M., Avanzini, M.A., Marconi, M., Badolato, R., Ugazio, A.G., *et al.*: **Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, **98**:12614–12619.

Grimbacher, B., Hutloff, A., Schlesier, M., Glocker, E., Warnatz, K., Drager, R., Eibel, H., Fischer, B., Schaffer, A.A., Mages, H.W., *et al.*: **Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:261–268.

Harris, R.S., Sheehy, A.M., Craig, H.M., Malim, M.H., and Neuberger, M.S.: **DNA deamination: not just a trigger for antibody diversification but also a mechanism for defense against retroviruses.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:641–643.

12-11 Los defectos de componentes del complemento causan función inmunitaria humoral defectuosa

Botto, M., Dell'Agnola, C., Bygrave, A.E., Thompson, E.M., Cook, H.T., Petry, F., Loos, M., Pandolfi, P.P., and Walport, M.J.: **Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies.** *Nat. Genet.* 1998, **19**:56–59.

Colten, H.R., and Rosen, F.S.: **Complement deficiencies.** *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**:809–834.

Dahl, M., Tybjaerg-Hansen, A., Schnohr, P., and Nordestgaard, B.G.: **A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency.** *J. Exp. Med.* 2004, **199**:1391–1399.

Ochsenbein, A.F., and Zinkernagel, R.M.: **Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity**. *Immunol. Today* 2000, **21**:624–630.

Walport, M.J.: **Complement. First of two parts**. *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:1058–1066.

Walport, M.J.: **Complement. Second of two parts**. *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:1140–1144.

12-12 Los defectos en células fagocíticas permiten infecciones bacterianas diseminadas

Ambruso, D.R., Knall, C., Abell, A.N., Panepinto, J., Kurkchubasche, A., Thurman, G., Gonzalez-Aller, C., Hiester, A., deBoer, M., Harbeck, R.J., *et al.*: **Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:4654–4659.

Andrews, T., and Sullivan, K.E.: **Infections in patients with inherited defects in phagocytic function.** *Clin. Microbiol. Rev.* 2003, **16**:597–621.

Aprikyan, A.A., and Dale, D.C.: **Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:535–538.

Ellson, C.D., Davidson, K., Ferguson, G.J., O'Connor, R., Stephens, L.R., and Hawkins, P.T.: **Neutrophils from *p40phox*$^{-/-}$ mice exhibit severe defects in NADPH oxidase regulation and oxidant-dependent bacterial killing.** *J. Exp. Med.* 2006, **203**:1927–1937.

Fischer, A., Lisowska Grospierre, B., Anderson, D.C., and Springer, T.A.: **Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences.** *Immunodefic. Rev.* 1988, **1**:39–54.

Goldblatt, D., and Thrasher, A.J.: **Chronic granulomatous disease.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **122**:1–9.

Luhn, K., Wild, M.K., Eckhardt, M., Gerardy-Schahn, R., and Vestweber, D.: **The gene defective in leukocyte adhesion deficiency II encodes a putative GDP-fucose transporter.** *Nat. Genet.* 2001, **28**:69–72.

Malech, H.L., and Nauseef, W.M.: **Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment.** *Semin. Hematol.* 1997, **34**:279–290.

Rotrosen, D., and Gallin, J.I.: **Disorders of phagocyte function.** *Annu. Rev. Immunol.* 1987, **5**:127–150.

Spritz, R.A.: **Genetic defects in Chediak–Higashi syndrome and the beige mouse.** *J. Clin. Immunol.* 1998, **18**:97–105.

12-13 Los defectos de la diferenciación de células T pueden dar por resultado inmunodeficiencias combinadas graves

Leonard, W.J.: **The molecular basis of X linked severe combined immunodeficiency.** *Annu. Rev. Med.* 1996, **47**:229–239.

Buckley, R.H., Schiff, R.I., Schiff, S.E., Markert, M.L., Williams, L.W., Harville, T.O., Roberts, J.L., and Puck, J.M.: **Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants.** *J. Pediatr.* 1997, **130**:378–387.

Stephan, J.L., Vlekova, V., Le Deist, F., Blanche, S., Donadieu, J., De Saint-Basile, G., Durandy, A., Griscelli, C., and Fischer, A.: **Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients.** *J. Pediatr.* 1993, **123**:564–572.

Hirschhorn, R.: **Adenosine deaminase deficiency: molecular basis and recent developments.** *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995, **76**:S219–S227.

12-14 Los defectos del reordenamiento de gen que codifican los receptores de antígenos originan SCID

Bosma, M.J., and Carroll, A.M.: **The SCID mouse mutant: definition, characterization, and potential uses.** *Annu. Rev. Immunol.* 1991, **9**:323–350.

Fugmann, S.D.: **DNA repair: breaking the seal.** *Nature* 2002, **416**:691–694.

Gennery, A.R., Cant, A.J., and Jeggo, P.A.: **Immunodeficiency associated with DNA repair defects.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:1–7.

Lavin, M.F., and Shiloh, Y.: **The genetic defect in ataxia-telangiectasia.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:177–202.

Moshous, D., Callebaut, I., de Chasseval, R., Corneo, B., Cavazzana-Calvo, M., Le Deist, F., Tezcan, I., Sanal, O., Bertrand, Y., Philippe, N., *et al.*: **Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency.** *Cell* 2001, **105**:177–186.

12-15 Los defectos de señalización desde receptores de antígenos de células T pueden causar inmunodeficiencia grave

Arnaiz Villena, A., Timon, M., Corell, A., Perez Aciego, P., Martin Villa, J.M., and Regueiro, J.R.: **Brief report: primary immunodeficiency caused by mutations in the gene encoding the CD3-gamma subunit of the T-lymphocyte receptor.** *N. Engl. J. Med.* 1992, **327**:529–533.

Castigli, E., Pahwa, R., Good, R.A., Geha, R.S., and Chatila, T.A.: **Molecular basis of a multiple lymphokine deficiency in a patient with severe combined immunodeficiency.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:4728–4732.

DiSanto, J.P., Keever, C.A., Small, T.N., Nicols, G.L., O'Reilly, R.J., and Flomenberg, N.: **Absence of interleukin 2 production in a severe combined immunodeficiency disease syndrome with T cells.** *J. Exp. Med.* 1990, **171**:1697–1704.

DiSanto, J.P., Rieux Laucat, F., Dautry Varsat, A., Fischer, A., and de Saint Basile, G.: **Defective human interleukin 2 receptor gamma chain in an atypical X chromosome-linked severe combined immunodeficiency with peripheral T cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1994, **91**:9466–9470.

Gilmour, K.C., Fujii, H., Cranston, T., Davies, E.G., Kinnon, C., and Gaspar, H.B.: **Defective expression of the interleukin-2/interleukin-15 receptor beta subunit leads to a natural killer cell-deficient form of severe combined immunodeficiency.** *Blood* 2001, **98**:877–879.

Humblet-Baron, S., Sather, B., Anover, S., Becker-Herman, S., Kasprowicz, D.J., Khim, S., Nguyen, T., Hudkins-Loya, K., Alpers, C.E., Ziegler, S.F., *et al.*: **Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for regulatory T cell homeostasis.** *J Clin Invest.* 2007, **117**: 407–418.

Kung, C., Pingel, J.T., Heikinheimo, M., Klemola, T., Varkila, K., Yoo, L.I., Vuopala, K., Poyhonen, M., Uhari, M., Rogers, M., *et al.*: **Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease.** *Nat. Med.* 2000, **6**:343–345.

Ochs, H.D.: **The Wiskott–Aldrich syndrome.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1998, **9**:435–458.

Roifman, C.M., Zhang, J., Chitayat, D., and Sharfe, N.: **A partial deficiency of interleukin-7R alpha is sufficient to abrogate T-cell development and cause severe combined immunodeficiency.** *Blood* 2000, **96**:2803–2807.

Snapper, S.B., and Rosen, F.S.: The Wiskott–Aldrich syndrome protein (WASP): roles in signaling and cytoskeletal organization. *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:905–929.

12-16 Los defectos genéticos de la función del timo que bloquean el desarrollo de células T causan inmunodeficiencias graves

Masternak, K., Barras, E., Zufferey, M., Conrad, B., Corthals, G., Aebersold, R., Sanchez, J.C., Hochstrasser, D.F., Mach, B., and Reith, W.: **A gene encoding a novel RFX-associated transactivator is mutated in the majority of MHC class II deficiency patients.** *Nat. Genet.* 1998, **20**:273–277.

Adriani, M., Martinez-Mir, A., Fusco, F., Busiello, R., Frank, J., Telese, S., Matrecano, E., Ursini, M.V., Christiano, A.M., and Pignata, C.: **Ancestral founder mutation of the nude (FOXN1) gene in congenital severe combined immunodeficiency associated with alopecia in Southern Italy population.** *Ann. Hum. Genet.* 2004, **68**:265–268.

Coffer, P.J., and Burgering, B.M.: **Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:889–899.

Gadola, S.D., Moins-Teisserenc, H.T., Trowsdale, J., Gross, W.L., and Cerundolo, V.: **TAP deficiency syndrome.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:173–178.

Grusby, M.J., and Glimcher, L.H.: **Immune responses in MHC class II-deficient mice.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:417–435.

Pignata, C., Gaetaniello, L., Masci, A.M., Frank, J., Christiano, A., Matrecano, E., and Racioppi, L.: **Human equivalent of the mouse Nude/SCID phenotype: long-term evaluation of immunologic reconstitution after bone marrow transplantation.** *Blood* 2001, **97**:880–885.

Schinke, M., and Izumo, S.: **Deconstructing DiGeorge syndrome.** *Nat.Genet.* 2001, **27**:238–240.

Steimle, V., Reith, W., and Mach, B.: **Major histocompatibility complex class II deficiency: a disease of gene regulation.** *Adv. Immunol.* 1996, **61**:327–340.

12-17 Las vías normales de la defensa del hospedador contra bacterias intracelulares se establecen con exactitud por deficiencias genéticas de IFN-γ e IL-12, y sus receptores

Casanova, J.L., and Abel, L.: **Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:581–620.

Dupuis, S., Dargemont, C., Fieschi, C., Thomassin, N., Rosenzweig, S., Harris, J., Holland, S.M., Schreiber, R.D., and Casanova, J.L.: **Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation.** *Science* 2001, **293**:300–303.

Keane, J., Gershon, S., Wise, R.P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W.D., Siegel, J.N., and Braun, M.M.: **Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1098–1104.

Lammas, D.A., Casanova, J.L., and Kumararatne, D.S.: **Clinical consequences of defects in the IL-12-dependent interferon-γ (IFN-γ) pathway.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, **121**:417–425.

Newport, M.J., Huxley, C.M., Huston, S., Hawrylowicz, C.M., Oostra, B.A., Williamson, R., and Levin, M.: **A mutation in the interferon-γ-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **335**:1941–1949.

Shtrichman, R., and Samuel, C.E.: **The role of γ interferon in antimicrobial immunity.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2001, **4**:251–259.

Van de Vosse, E., Hoeve, M.A., and Ottenhoff, T.H.: **Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae.** *Lancet Infect Dis* 2004, **4**:739–749.

12-18 El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X se relaciona con infección letal por virus de Epstein-Barr y con la aparición de linfomas

Latour, S., Gish, G., Helgason, C.D., Humphries, R.K., Pawson, T., and Veillette, A.: **Regulation of SLAM-mediated signal transduction by SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:681–690.

Milone, M.C., Tsai, D.E., Hodinka, R.L., Silverman, L.B., Malbran, A., Wasik, M.A., and Nichols, K.E.: **Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy.** *Blood* 2005, **105**:994–996.

Morra, M., Howie, D., Grande, M.S., Sayos, J., Wang, N., Wu, C., Engel, P., and Terhorst, C.: **X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency.** *Annu. Rev. Immunol.* 2001, **19**:657–682.

Nichols, K.E., Koretzky, G.A., and June, C.H.: **SAP: natural inhibitor or grand SLAM of T-cell activation?** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:665–666.

Satterthwaite, A.B., Rawlings, D.J., and Witte, O.N.: **DSHP: a 'power bar' for sustained immune responses?** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:13355–13357.

12-19 Las anomalías genéticas en la vía citotóxica secretora de linfocitos causan linfoproliferación y respuestas inflamatorias descontroladas a infecciones víricas

de Saint, B.G., and Fischer, A.: **The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:549–554.

Dell'Angelica, E.C., Mullins, C., Caplan, S., and Bonifacino, J.S.: **Lysosome-related organelles.** *FASEB J.* 2000, **14**:1265–1278.

Huizing, M., Anikster, Y., and Gahl, W.A.: **Hermansky–Pudlak syndrome and Chediak–Higashi syndrome: disorders of vesicle formation and trafficking.** *Thromb. Haemost.* 2001, **86**:233–245.

Menasche, G., Pastural, E., Feldmann, J., Certain, S., Ersoy, F., Dupuis, S., Wulffraat, N., Bianchi, D., Fischer, A., Le Deist, F., and de Saint, B.G.: **Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome.** *Nat. Genet.* 2000, **25**:173–176.

Stinchcombe, J.C., and Griffiths, G.M.: **Normal and abnormal secretion by haemopoietic cells.** *Immunology* 2001, **103**:10–16.

12-20 El trasplante de médula ósea o la terapia génica pueden ser útiles para corregir defectos genéticos

Fischer, A., Le Deist, F., Hacein-Bey-Abina, S., Andre-Schmutz, I., de Saint, B.G., de Villartay, J.P., and Cavazzana-Calvo, M.: **Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy.** *Immunol. Rev.* 2005, **203**:98–109.

Pesu, M., Candotti, F., Husa, M., Hofmann, S.R., Notarangelo, L.D., and O'Shea, J.J.: **Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs.** *Immunol Rev.* 2005, **203**:127–142.

Anderson, W.F.: **Human gene therapy.** *Nature* 1998, **392**:25–30.

Candotti, F., and Blaese, R.M.: **Gene therapy of primary immunodeficiencies.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1998, **19**:493–508.

Fischer, A., Hacein-Bey, S., and Cavazzana-Calvo, M.: **Gene therapy of severe combined immunodeficiencies.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:615–621.

Fischer, A., Haddad, E., Jabado, N., Casanova, J.L., Blanche, S., Le Deist, F., and Cavazzana-Calvo, M.: **Stem cell transplantation for immunodeficiency.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1998, **19**:479–492.

Hacein-Bey-Abina, S., Le Deist, F., Carlier, F., Bouneaud, C., Hue, C., De Villartay, J.P., Thrasher, A.J., Wulffraat, N., Sorensen, R., Dupuis-Girod, S., *et al.*: **Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by *ex vivo* gene therapy.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1185–1193.

Hacein-Bey-Abina, S., Von Kalle, C., Schmidt, M., McCormack, M.P., Wulffraat, N., Leboulch, P., Lim, A., Osborne, C.S., Pawliuk, R., Morillon, E., *et al.*: **LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1.** *Science* 2003, **302**:415–419.

Kohn, D.B., Hershfield, M.S., Carbonaro, D., Shigeoka, A., Brooks, J., Smogorzewska, E.M., Barsky, L.W., Chan, R., Burotto, F., Annett, G., *et al.*: **T lymphocytes with a normal ADA gene accumulate after transplantation of transduced autologous umbilical cord blood CD34$^+$ cells in ADA-deficient SCID neonates.** *Nat. Med.* 1998, **4**:775–780.

Onodera, M., Ariga, T., Kawamura, N., Kobayashi, I., Ohtsu, M., Yamada, M., Tame, A., Furuta, H., Okano, M., Matsumoto, S., *et al.*: **Successful peripheral T-lymphocyte-directed gene transfer for a patient with severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency.** *Blood* 1998, **91**:30–36.

Rosen, F.S.: **Successful gene therapy for severe combined immunodeficiency.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1241–1243.

12-21 Las inmunodeficiencias secundarias son causas predisponentes importantes de infección y muerte

Chandra, R.K.: **Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:14304–14307.

Lord, G.M., Matarese, G., Howard, J.K., Baker, R.J., Bloom, S.R., and Lechler, R.I.: **Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression.** *Nature* 1998, **394**:897–901.

12-22 La mayoría de los individuos infectados por VIH progresa con el tiempo a sida

Gao, F., Bailes, E., Robertson, D.L., Chen, Y., Rodenburg, C.M., Michael, S.F., Cummins, L.B., Arthur, L.O., Peeters, M., Shaw, G.M., *et al.*: **Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*.** *Nature* 1999, **397**:436–441.

Heeney, J.L., Dalgleish, A.G., and Weiss, R.A.: **Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS.** *Science* 2006, **313**:462–466.

Baltimore, D.: **Lessons from people with nonprogressive HIV infection.** *N.-Engl. J. Med.* 1995, **332**:259–260.

Barre-Sinoussi, F.: **HIV as the cause of AIDS.** *Lancet* 1996, **348**:31–35.

Kirchhoff, F., Greenough, T.C., Brettler, D.B., Sullivan, J.L., and Desrosiers, R.C.: **Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**:228–232.

Pantaleo, G., Menzo, S., Vaccarezza, M., Graziosi, C., Cohen, O.J., Demarest, J.F., Montefiori, D., Orenstein, J.M., Fox, C., Schrager, L.K., *et al.*: **Studies in sub-**

jects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**:209–216.

Peckham, C., and Gibb, D.: **Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **333**:298–302.

Rosenberg, P.S., and Goedert, J.J.: **Estimating the cumulative incidence of HIV infection among persons with haemophilia in the United States of America.** *Stat. Med.* 1998, **17**:155–168.

Volberding, P.A.: **Age as a predictor of progression in HIV infection.** *Lancet* 1996, **347**:1569–1570.

Wang, W.K., Essex, M., McLane, M.F., Mayer, K.H., Hsieh, C.C., Brumblay, H.G., Seage, G., and Lee, T.H.R.: **Pattern of gp120 sequence divergence linked to a lack of clinical progression in human immunodeficiency virus type 1 infection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:6693–6697.

12-23 El VIH es un retrovirus que infecta células T CD4, células dendríticas y macrófagos

Bomsel, M., and David, V.: **Mucosal gatekeepers: selecting HIV viruses for early infection.** *Nat. Med.* 2002, **8**:114–116.

Cammack, N.: **The potential for HIV fusion inhibition.** *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001, **14**:13–16.

Chan, D.C., and Kim, P.S.: **HIV entry and its inhibition.** Cell 1998, **93**:681–684.

Connor, R.I., Sheridan, K.E., Ceradini, D., Choe, S., and Landau, N.R.: **Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1—infected individuals.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:621–628.

Farber, J.M., and Berger, E.A.: **HIV's response to a CCR5 inhibitor: I'd rather tighten than switch!** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002, **99**:1749–1751.

Grouard, G., and Clark, E.A.: **Role of dendritic and follicular dendritic cells in HIV infection and pathogenesis.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:563–567.

Kilby, J.M., Hopkins, S., Venetta, T.M., DiMassimo, B., Cloud, G.A., Lee, J.Y., Alldredge, L., Hunter, E., Lambert, D., Bolognesi, D., *et al.*: **Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry.** *Nat.Med.* 1998, **4**:1302–1307.

Kwon, D.S., Gregorio, G., Bitton, N., Hendrickson, W.A., and Littman, D.R.: **DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection.** *Immunity* 2002, **16**:135–144.

Moore, J.P., Trkola, A., and Dragic, T.: **Co-receptors for HIV-1 entry.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:551–562.

Pohlmann, S., Baribaud, F., and Doms, R.W.: **DC-SIGN and DC-SIGNR: helping hands for HIV.** *Trends Immunol.* 2001, **22**:643–646.

Root, M.J., Kay, M.S., and Kim, P.S.: **Protein design of an HIV-1 entry inhibitor.** *Science* 2001, **291**:884–888.

Sol-Foulon, N., Moris, A., Nobile, C., Boccaccio, C., Engering, A., Abastado, J.P., Heard, J.M., van Kooyk, Y., and Schwartz, O.: **HIV-1 Nef-induced upregulation of DC-SIGN in dendritic cells promotes lymphocyte clustering and viral spread.** *Immunity* 2002, **16**:145–155.

Unutmaz, D., and Littman, D.R.: **Expression pattern of HIV-1 coreceptors on T-cells: implications for viral transmission and lymphocyte homing.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:1615–1618.

Wyatt, R., and Sodroski, J.: **The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens.** *Science* 1998, **280**:1884–1888.

12-24 La variación genética en el hospedador puede alterar la tasa de progresión de la enfermedad

Bream, J.H., Ping, A., Zhang, X., Winkler, C., and Young, H.A.: **A single nucleotide polymorphism in the proximal IFN-gamma promoter alters control of gene transcription.** *Genes Immun.* 2002, **3**:165–169.

Martin, M.P., Gao, X., Lee, J.H., Nelson, G.W., Detels, R., Goedert, J.J., Buchbinder, S., Hoots, K., Vlahov, D., Trowsdale, J., *et al.*: **Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS.** *Nat. Genet.* 2002, **31**:429–434.

Shin, H.D., Winkler, C., Stephens, J.C., Bream, J., Young, H., Goedert, J.J., O'Brien, T.R., Vlahov, D., Buchbinder, S., Giorgi, J., *et al.*: **Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:14467–14472.

12-25 Una deficiencia genética del correceptor CCR5 confiere resistencia a la infección por VIH *in vivo*

Berger, E.A., Murphy, P.M., and Farber, J.M.: **Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:657–700.

Gonzalez, E., Kulkarni, H., Bolivar, H., Mangano, A., Sanchez, R., Catano, G., Nibbs, R.J., Freedman, B.I., Quinones, M.P., Bamshad, M.J., *et al.*: **The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility.** *Science* 2005, **307**:1434–1440.

Lehner, T.: **The role of CCR5 chemokine ligands and antibodies to CCR5 coreceptors in preventing HIV infection.** *Trends Immunol.* 2002, **23**:347–351.

Littman, D.R.: **Chemokine receptors: keys to AIDS pathogenesis?** *Cell* 1998, **93**:677–680.

Liu, R., Paxton, W.A., Choe, S., Ceradini, D., Martin, S.R., Horuk, R., Macdonald, M.E., Stuhlmann, H., Koup, R.A., and Landau, N.R.: **Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV 1 infection.** *Cell* 1996, **86**:367–377.

Murakami, T., Nakajima, T., Koyanagi, Y., Tachibana, K., Fujii, N., Tamamura, H., Yoshida, N., Waki, M., Matsumoto, A., Yoshie, O., *et al.*: **A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection.** *J. Exp. Med.* 1997, **186**:1389–1393.

Samson, M., Libert, F., Doranz, B.J., Rucker, J., Liesnard, C., Farber, C.M., Saragosti, S., Lapoumeroulie, C., Cognaux, J., Forceille, C., *et al.*: **Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR 5 chemokine receptor gene.** *Nature* 1996, **382**:722–725.

Yang, A.G., Bai, X., Huang, X.F., Yao, C., and Chen, S.: **Phenotypic knockout of HIV type 1 chemokine coreceptor CCR-5 by intrakines as potential therapeutic approach for HIV-1 infection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:11567–11572.

12-26 El RNA del VIH se transcribe por la transcriptasa inversa vírica hacia el DNA que se integra en el genoma de la célula hospedadora

Andrake, M.D., and Skalka, A.M.R.: **Retroviral integrase, putting the pieces together.** *J. Biol. Chem.* 1995, **271**:19633–19636.

Baltimore, D.: **The enigma of HIV infection.** *Cell* 1995, **82**:175–176.

McCune, J.M.: **Viral latency in HIV disease.** *Cell* 1995, **82**:183–188.

Wei, P., Garber, M.E., Fang, S.M., Fischer, W.H., and Jones, K.A.: **A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA.** *Cell* 1998, **92**:451–462.

12-27 La replicación del VIH sólo ocurre en células T activadas

Cullen, B.R.: **Connections between the processing and nuclear export of mRNA: evidence for an export license?** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:4–6.

Cullen, B.R.: **HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell.** *Cell* 1998, **93**:685–692.

Emerman, M., and Malim, M.H.: **HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology.** *Science* 1998, **280**:1880–1884.

Fujinaga, K., Taube, R., Wimmer, J., Cujec, T.P., and Peterlin, B.M.: **Interactions between human cyclin T, Tat, and the transactivation response element (TAR) are disrupted by a cysteine to tyrosine substitution found in mouse cyclin T.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:1285–1290.

Kinoshita, S., Su, L., Amano, M., Timmerman, L.A., Kaneshima, H., and Nolan, G.P.: **The T-cell activation factor NF-ATc positively regulates HIV-1 replication and gene expression in T cells.** *Immunity* 1997, **6**:235–244.

Pollard, V.W., and Malim, M.H.: **The HIV-1 Rev protein.** Annu. Rev. Microbiol. 1998, **52**:491–532.

Subbramanian, R.A., and Cohen, E.A.: **Molecular biology of the human immuno-deficiency virus accessory proteins.** *J. Virol.* 1994, **68**:6831–6835.

Trono, D.: **HIV accessory proteins: leading roles for the supporting cast.** *Cell* 1995, **82**:189–192.

12-28 El tejido linfoide es el principal reservorio de infección por VIH

Burton, G.F., Masuda, A., Heath, S.L., Smith, B.A., Tew, J.G., and Szakal, A.K.: **Follicular dendritic cells (FDC) in retroviral infection: host/pathogen perspectives.** *Immunol. Rev.* 1997, **156**:185–197.

Chun, T.W., Carruth, L., Finzi, D., Shen, X., DiGiuseppe, J.A., Taylor, H., Hermankova, M., Chadwick, K., Margolick, J., Quinn, T.C., *et al.*: **Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection.** *Nature* 1997, **387**:183–188.

Clark, E.A.: **HIV: dendritic cells as embers for the infectious fire.** *Curr. Biol.* 1996, **6**:655–657.

Finzi, D., Blankson, J., Siliciano, J.D., Margolick, J.B., Chadwick, K., Pierson, T., Smith, K., Lisziewicz, J., Lori, F., Flexner, C., *et al.*: **Latent infection of CD4$^+$ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy.** *Nat. Med.* 1999, **5**:512–517.

Haase, A.T.: **Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4$^+$ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:625–656.

Orenstein, J.M., Fox, C., and Wahl, S.M.: **Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections.** *Science* 1997, **276**:1857–1861.

Palella, F.J., Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., and Holmberg, S.D.: **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.** *N. Engl. J. Med.* 1998, **338**:853–860.

Pierson, T., McArthur, J., and Siliciano, R.F.: **Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:665–708.

Wong, J.K., Hezareh, M., Gunthard, H.F., Havlir, D.V., Ignacio, C.C., Spina, C.A., and Richman, D.D.: **Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia.** *Science* 1997, **278**:1291–1295.

12-29 La respuesta inmunitaria controla el VIH pero no lo elimina

Barouch, D.H., and Letvin, N.L.: **CD8$^+$ cytotoxic T lymphocyte responses to lentiviruses and herpesviruses.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:479–482.

Chiu, Y.L., Soros, V.B., Kreisberg, J.F., Stopak, K., Yonemoto, W., and Greene, W.C.: **Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4$^+$ T cells.** *Nature* 2005, **435**:108–114.

Evans, D.T., O'Connor, D.H., Jing, P., Dzuris, J.L., Sidney, J., da Silva, J., Allen, T.M., Horton, H., Venham, J.E., Rudersdorf, R.A., *et al.*: **Virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses select for amino-acid variation in simian immunodeficiency virus Env and Nef.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1270–1276.

Goulder, P.J., Sewell, A.K., Lalloo, D.G., Price, D.A., Whelan, J.A., Evans, J., Taylor, G.P., Luzzi, G., Giangrande, P., Phillips, R.E., *et al.*: **Patterns of immunodominance in HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte responses in two human histocompatibility leukocyte antigens (HLA)-identical siblings with HLA-A*0201 are influenced by epitope mutation.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:1423–1433.

Johnson, W.E., and Desrosiers, R.C.: **Viral persistance: HIV's strategies of immune system evasion**. *Annu. Rev. Med.* 2002, **53**:499–518.

Poignard, P., Sabbe, R., Picchio, G.R., Wang, M., Gulizia, R.J., Katinger, H., Parren, P.W., Mosier, D.E., and Burton, D.R.: **Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection *in vivo*.** *Immunity* 1999, **10**:431–438.

Price, D.A., Goulder, P.J., Klenerman, P., Sewell, A.K., Easterbrook, P.J., Troop, M., Bangham, C.R., and Phillips, R.E.: **Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:1890–1895.

Schmitz, J.E., Kuroda, M.J., Santra, S., Sasseville, V.G., Simon, M.A., Lifton, M. A., Racz, P., Tenner-Racz, K., Dalesandro, M., Scallon, B.J., *et al.*: **Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8$^+$ lymphocytes.** *Science* 1999, **283**:857–860.

Stremlau, M., Owens, C.M., Perron, M.J., Kiessling, M., Autissier, P., and Sodroski, J.: **The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys.** *Nature* 2004, **427**:848–583.

12-30 La destrucción de la función inmunitaria como resultado de infección por VIH lleva a incremento de la susceptibilidad a infección oportunista y finalmente a la muerte

Badley, A.D., Dockrell, D., Simpson, M., Schut, R., Lynch, D.H., Leibson, P., and Paya, C.V.: **Macrophage-dependent apoptosis of CD4$^+$ T lymphocytes from HIV-infected individuals is mediated by FasL and tumor necrosis factor.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:55–64.

Ho, D.D., Neumann, A.U., Perelson, A.S., Chen, W., Leonard, J.M., and Markowitz, M.: **Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection.** *Nature* 1995, **373**:123–126.

Kedes, D.H., Operskalski, E., Busch, M., Kohn, R., Flood, J., and Ganem, D.R.: **The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission.** *Nat. Med.* 1996, **2**:918–924.

Kolesnitchenko, V., Wahl, L.M., Tian, H., Sunila, I., Tani, Y., Hartmann, D.P., Cossman, J., Raffeld, M., Orenstein, J., Samelson, L.E., and Cohen, D.I.: **Human immunodeficiency virus 1 envelope-initiated G2-phase programmed cell death.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:11889–11893.

Lauer, G.M., and Walker, B.D.: **Hepatitis C virus infection**. *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:41–52.

Miller, R.: **HIV-associated respiratory diseases.** *Lancet* 1996, **348**:307–312.

Pantaleo, G., and Fauci, A.S.: **Apoptosis in HIV infection.** *Nat. Med.* 1995, **1**:118–120.

Zhong, W.D., Wang, H., Herndier, B., and Ganem, D.R.: **Restricted expression of Kaposi sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genes in Kaposi sarcoma.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:6641–6646.

12-31 Los fármacos que bloquean la replicación de VIH producen un rápido decremento de los títulos de virus infecciosos, y un incremento de las células T CD4

Boyd, M., and Reiss, P.: **The long-term consequences of antiretroviral therapy: a review.** *J. HIV Ther.* 2006, **11**:26–35.

Carcelain, G., Debre, P., and Autran, B.: **Reconstitution of CD4$^+$ T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:483–488.

Chun, T.W., and Fauci, A.S.: **Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96**:10958–10961.

Ho, D.D.: **Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication *in vivo*.** *J. Clin. Invest.* 1997, **99**:2565–2567.

Lempicki, R.A., Kovacs, J.A., Baseler, M.W., Adelsberger, J.W., Dewar, R.L., Natarajan, V., Bosche, M.C., Metcalf, J.A., Stevens, R.A., Lambert, L.A., *et al.*: **Impact of HIV-1 infection and highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4$^+$ and CD8$^+$ T cell turnover in HIV-infected patients.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:13778–13783.

Lipsky, J.J.: **Antiretroviral drugs for AIDS.** *Lancet* 1996, **348**:800–803.

Lundgren, J.D., and Mocroft, A.: **The impact of antiretroviral therapy on AIDS and survival.** *J. HIV Ther.* 2006, **11**:36–38.

Palella, F.J., Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., and Holmberg, S.D.: **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.** *N. Engl. J. Med.* 1998, **338**:853–860.

Perelson, A.S., Essunger, P., Cao, Y.Z., Vesanen, M., Hurley, A., Saksela, K., Markowitz, M., and Ho, D.D.: **Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy.** *Nature* 1997, **387**:188–191.

Pau, A.K., and Tavel, J.A.: **Therapeutic use of interleukin-2 in HIV-infected patients.** *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, **2**:433–439.

Smith, D.: **The long-term consequences of antiretroviral therapy.** *J. HIV Ther.* 2006, **11**:24–25.

Smith, K.A.: **To cure chronic HIV infection, a new therapeutic strategy is needed.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:617–624.

Wei, X., Ghosh, S.K., Taylor, M.E., Johnson, V.A., Emini, E.A., Deutsch, P., Lifson, J.D., Bonhoeffer, S., Nowak, M.A., Hahn, B.H., *et al.*: **Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection.** *Nature* 1995, **373**:117–122.

12-32 El VIH acumula muchas mutaciones en el transcurso de la infección, y la farmacoterapia pronto va seguida por aparición de variantes resistentes a fármacos

Bonhoeffer, S., May, R.M., Shaw, G.M., and Nowak, M.A.: **Virus dynamics and drug therapy.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:6971–6976.

Condra, J.H., Schleif, W.A., Blahy, O.M., Gabryelski, L.J., Graham, D.J., Quintero, J.C., Rhodes, A., Robbins, H.L., Roth, E., Shivaprakash, M., *et al.*: ***In vivo* emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors.** *Nature* 1995, **374**:569–571.

Finzi, D., and Siliciano, R.F.: **Viral dynamics in HIV-1 infection.** *Cell* 1998, **93**:665–671.

Katzenstein, D.: **Combination therapies for HIV infection and genomic drug resistance.** *Lancet* 1997, **350**:970–971.

Moutouh, L., Corbeil, J., and Richman, D.D.: **Recombination leads to the rapid emergence of HIV 1 dually resistant mutants under selective drug pressure.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:6106–6111.

12-33 La vacunación contra VIH es una solución atractiva, pero plantea muchas dificultades

Amara, R.R., Villinger, F., Altman, J.D., Lydy, S.L., O'Neil, S.P., Staprans, S.I., Montefiori, D.C., Xu, Y., Herndon, J.G., Wyatt, L.S., *et al.*: **Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine.** *Science* 2001, **292**:69–74.

Baba, T.W., Liska, V., Hofmann-Lehmann, R., Vlasak, J., Xu, W., Ayehunie, S., Cavacini, L.A., Posner, M.R., Katinger, H., Stiegler, G., *et al.*: **Human neutralizing monoclonal antibodies of the IgG1 subtype protect against mucosal simian–human immunodeficiency virus infection.** *Nat. Med.* 2000, **6**:200–206.

Barouch, D.H., Kunstman, J., Kuroda, M.J., Schmitz, J.E., Santra, S., Peyerl, F.W., Krivulka, G.R., Beaudry, K., Lifton, M.A., Gorgone, D.A., *et al.*: **Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes.** *Nature* 2002, **415**:335–339.

Burton, D.R.: **A vaccine for HIV type 1: the antibody perspective.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:10018–10023.

Kaul, R., Rowland-Jones, S.L., Kimani, J., Dong, T., Yang, H.B., Kiama, P., Rostron, T., Njagi, E., Bwayo, J.J., MacDonald, K.S., *et al.*: **Late seroconversion in HIV-resistant Nairobi prostitutes despite pre-existing HIV-specific CD8$^+$ responses.** *J. Clin. Invest.* 2001, **107**:341–349.

Letvin, N.L.: **Strategies for an HIV vaccine.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:15–20.

Letvin, N.L., Barouch, D.H., and Montefiori, D.C.: **Prospects for vaccine protection against HIV-1 infection and AIDS.** *Annu. Rev. Immunol.* 2002, **20**:73–99.

Letvin, N.L., and Walker, B.D.: **HIV versus the immune system: another apparent victory for the virus.** *J. Clin. Invest.* 2001, **107**:273–275.

MacQueen, K.M., Buchbinder, S., Douglas, J.M., Judson, F.N., McKirnan, D.J., and Bartholow, B.: **The decision to enroll in HIV vaccine efficacy trials: concerns elicited from gay men at increased risk for HIV infection.** *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1994, **10 Suppl 2**:S261–S264.

Mascola, J.R., and Nabel, G.J.: **Vaccines for the prevention of HIV-1 disease.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:489–495.

Mascola, J.R., Stiegler, G., VanCott, T.C., Katinger, H., Carpenter, C.B., Hanson, C.E., Beary, H., Hayes, D., Frankel, S.S., Birx, D.L., and Lewis, M.G.: **Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies.** *Nat. Med.* 2000, **6**:207–210.

Robert-Guroff, M.: **IgG surfaces as an important component in mucosal protection.** *Nat. Med.* 2000, **6**:129–130.

Shiver, J.W., Fu, T.M., Chen, L., Casimiro, D.R., Davies, M.E., Evans, R.K., Zhang, Z.Q., Simon, A.J., Trigona, W.L., Dubey, S.A., *et al.*: **Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity.** *Nature* 2002, **415**:331–335.

12-34 La prevención y educación son un método para controlar la diseminación del VIH y el sida

Coates, T.J., Aggleton, P., Gutzwiller, F., Des-Jarlais, D., Kihara, M., Kippax, S., Schechter, M., and van-den-Hoek, J.A.: **HIV prevention in developed countries.** *Lancet* 1996, **348**:1143–1148.

Decosas, J., Kane, F., Anarfi, J.K., Sodji, K.D., and Wagner, H.U.: **Migration and AIDS.** *Lancet* 1995, **346**:826–828.

Dowsett, G.W.: **Sustaining safe sex: sexual practices, HIV and social context.** *AIDS* 1993, **7** Suppl. 1:S257–S262.

Kimball, A.M., Berkley, S., Ngugi, E., and Gayle, H.: **International aspects of the AIDS/HIV epidemic.** *Annu. Rev. Public. Health* 1995, **16**:253–282.

Kirby, M.: **Human rights and the HIV paradox.** *Lancet* 1996, **348**:1217–1218.

Nelson, K.E., Celentano, D.D., Eiumtrakol, S., Hoover, D.R., Beyrer, C., Suprasert, S., Kuntolbutra, S., and Khamboonruang, C.: **Changes in sexual behavior and a decline in HIV infection among young men in Thailand.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **335**:297–303.

Weniger, B.G., and Brown, T.: **The march of AIDS through Asia.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **335**:343–345.

13

Alergia e hipersensibilidad

La respuesta inmunitaria adaptativa es un componente fundamental de la defensa del hospedador contra la infección y es esencial para la salud normal. Por desgracia, las respuestas inmunitarias adaptativas en ocasiones son desencadenadas por antígenos no relacionados con agentes infecciosos y esto puede ocasionar una enfermedad grave. Una circunstancia en la cual ocurre esto es cuando se presentan reacciones inmunitarias nocivas en general conocidas como **reacciones de hipersensibilidad** en respuesta a antígenos "ambientales" inocuos como polen, alimentos y fármacos.

Las reacciones de hipersensibilidad fueron clasificadas en cuatro tipos por Coombs y Gell (fig. 13-1). La **alergia**, el tipo de hipersensibilidad más común, suele equipararse a las **reacciones de hipersensibilidad de tipo I**, que son reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato mediadas por anticuerpos IgG, pero muchas de las enfermedades alérgicas antes mencionadas tienen manifestaciones características de otros tipos de hipersensibilidad, sobre todo las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediadas por linfocitos T. En la mayoría de las alergias, como en las que se presentan para alimentos, polen y polvo doméstico, se presentan reacciones en virtud de que el individuo se ha **sensibilizado** a un antígeno inocuo (el **alergeno**) al producir anticuerpos IgE contra el mismo. La exposición subsiguiente al alergeno desencadena la activación de células fijadoras de IgE, entre ellas células cebadas y basófilos, en el tejido expuesto, lo que lleva a una serie de respuestas que son características de la alergia y que se conocen como **reacciones alérgicas**. Sin embargo, las reacciones alérgicas pueden ser independientes de la IgE; las células T participan en forma predominante en la dermatitis de contacto alérgica.

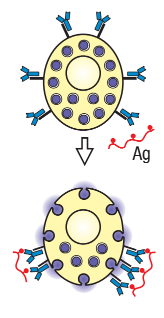
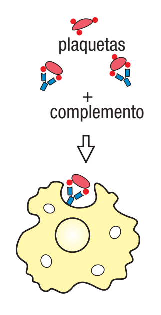
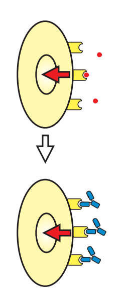
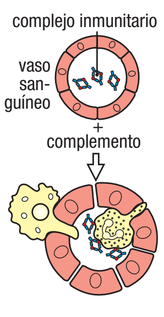
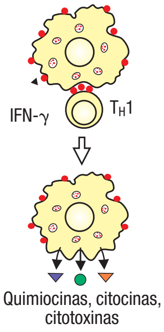
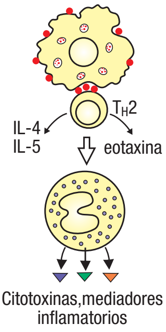
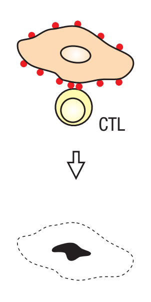
	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reactivo inmunitario	IgE	IgG		IgG	Células T_H1	Células T_H2	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
Mecanismo efector	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR$^+$ (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
						 IL-4 IL-5 T_H2 eotaxina Citotoxinas,mediadores inflamatorios	
Ejemplo de reacción de hipersensibilidad	Rinitis alérgica, asma, anafilaxia general	Algunas alergias a fármacos (p. ej., penicilinas)	Urticaria crónica (anticuerpo contra FcεRIα)	Enfermedad del suero, reacción de Arthus	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Asma crónica, rinitis alérgica crónica	Rechazo de injerto

Fig. 13-1. Las reacciones de hipersensibilidad son mediadas por mecanismos inmunitarios que producen lesión en los tejidos. En general se reconocen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad. Las de tipos I a III son mediadas por anticuerpos y se distinguen por las diferentes clases de antígenos que se reconocen y las diversas clases de anticuerpo que intervienen. Las respuestas de tipo I son mediadas por IgE, la cual desencadena la activación de las células cebadas, en tanto que las de tipos II y III son mediadas por IgG, que pueden involucrar mecanismos mediados por complemento y efectores fagocíticos en grados variables, lo que depende de la subclase de IgG y las características del antígeno implícito. Las respuestas de tipo II se dirigen contra los antígenos de la superficie celular o de la matriz, en tanto que las respuestas de tipo III se dirigen contra los antígenos solubles y la lesión de los tejidos involucrados es causada por respuestas desencadenadas por complejos inmunitarios. Una categoría especial de respuestas de tipo II implica a los anticuerpos IgG contra los receptores de superficie celular que alteran las funciones normales del receptor, ocasionando la activación incontrolable o bloqueando la función del mismo. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son mediadas por células T y pueden subdividirse en tres grupos. En el primer grupo, la lesión hística es causada por la activación de los macrófagos por las células T_H1, lo cual origina una respuesta inflamatoria. En el segundo, la lesión es causada por la activación de las células T_H2 de las respuestas inflamatorias en las cuales predominan los eosinófilos; en el tercero, la lesión es causada de manera directa por las células T citotóxicas (CTL).

La función biológica de la IgE ocurre en la inmunidad protectora, sobre todo en respuesta a vermes parasitarios, que prevalecen en países en vías de desarrollo. En los países industrializados predominan las respuestas alérgicas de IgE a antígenos inocuos y son una causa importante de enfermedad (fig. 13-2). Casi la mitad de la población estadounidense y de Europa presenta alergias a uno o más antígenos ambientales comunes y, si bien raras veces son potencialmente letales, éstas producen gran malestar y ausentismo escolar y laboral. Se sabe mucho más sobre la fisiopatología de las respuestas mediadas por IgE que acerca de la función normal de la IgE, probablemente a causa de que la prevalencia de la alergia en países industrializados se ha duplicado en los últimos 10 a 15 años.

En este capítulo se revisan primero los mecanismos que favorecen la sensibilización de un individuo a un alergeno a través de la producción de IgE. Luego se describirá la reacción alérgica en sí (las consecuencias patológicas de la interacción entre el alergeno y la IgE unida al receptor de Fcε de gran afinidad en las células cebadas y en los basófilos). Por último, se analizarán las causas y las consecuencias de otros tipos de reacciones de hipersensibilidad inmunitaria.

Reacciones alérgicas mediadas por IgE

Síndrome	Alergenos comunes	Vía de entrada	Respuesta
Anafilaxia generalizada	Fármacos Suero Venenos Alimentos, por ejemplo, cacahuates	Intravenosa (en forma directa o después de la absorción oral hacia la sangre)	Edema Aumento de la permeabilidad vascular Edema laríngeo Colapso circulatorio Muerte
Urticaria aguda (roncha e inflamación)	Pelo de animales Picaduras de insectos Pruebas de alergia	A través de la piel Vía general	Aumento local en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad vascular
Rinoconjuntivitis estacional (fiebre del heno)	Pólenes (ambrosía, árboles, hierbas). Heces del ácaro del polvo	Inhalación	Edema de la mucosa nasal Estornudos
Asma	Caspa (gato) Pólenes Heces del ácaro del polvo	Inhalación	Constricción bronquial Aumento en la producción de moco Inflamación de las vías respiratorias
Alergia a los alimentos	Nueces, Moluscos, Cacahuates, Leche, Huevos, Pescado, Soya, Trigo	Oral	Vómito, Diarrea, Prurito, Urticaria, Anafilaxia (raras veces)

Fig. 13-2. Reacciones a antígenos extrínsecos mediadas por IgE. Todas las respuestas mediadas por IgE entrañan la desgranulación de la célula cebada, pero los síntomas experimentados por el paciente pueden ser muy diferentes, lo que depende de si se inyecta, se inhala o se ingiere el alergeno, y también de la dosis de éste.

Sensibilización y producción de IgE

La IgE es producida tanto por las células plasmáticas en los ganglios linfáticos que drenan el sitio de entrada del antígeno como por las células plasmáticas en el sitio de la reacción alérgica, donde los centros germinativos se desarrollan dentro del tejido inflamado. La IgE difiere de otros isotipos de anticuerpo en que se ubica predominantemente en los tejidos, donde está muy unida a las superficies de las células cebadas a través del receptor de IgE de gran afinidad FcεRI (sección 9-22). La unión del antígeno a IgE produce enlaces cruzados entre estos receptores ocasionando la liberación de mediadores químicos por las células cebadas, lo que puede originar una reacción de hipersensibilidad de tipo I. Los basófilos también expresan FcεRI de manera que pueden desplegar IgE unida a superficie y participan en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Se está investigando de qué manera en una respuesta de anticuerpo inicial llega a predominar la IgE. En esta parte del capítulo se describirán los conocimientos actuales sobre los factores que contribuyen a este proceso.

13-1 Los alergenos suelen entrar a través de las mucosas en dosis bajas, una vía que favorece la producción de IgE

Determinados antígenos y vías de presentación de antígeno al sistema inmunitario favorecen la producción de IgE, la cual es estimulada por los linfocitos CD4 T_H2 (sección 9-9). Gran parte de la alergia humana es causada por un número limitado de proteínas pequeñas inhaladas que de manera reproducible desencadenan la producción de IgE en individuos susceptibles. Las personas inhalamos muchas proteínas diferentes que no inducen la producción de IgE; esto plantea la duda de qué es lo extraordinario con respecto a las proteínas que son alergenos comunes. Si bien hasta el momento no se dispone de una respuesta completa, se han dilucidado algunas propiedades generales (fig. 13-3). La mayoría de los aler-

Características de los alergenos inhalados que pueden favorecer la sensibilización de las células T_H2 que estimulan respuestas de IgE

Proteína, a menudo con cadenas laterales de carbohidratos	Sólo las proteínas desencadenan respuestas de célula T
Enzimáticamente activos	Los alergenos suelen ser proteasas
Dosis baja	Favorece la activación de las células T CD4 productores de IL-4
Bajo peso molecular	El alergeno puede difundirse fuera de la partícula hacia el moco
Muy soluble	El alergeno puede separarse con facilidad de la partícula
Estable	El alergeno puede sobrevivir en la partícula desecada
Contiene péptidos que fijan las moléculas MHC de clase II del hospedador	Necesarios para la sensibilización de células T

Fig. 13-3. Propiedades de los alergenos inhalados. En este cuadro se describen las características típicas de los alergenos inhalados.

genos son proteínas muy solubles relativamente pequeñas que son transportadas en partículas secas como granos de polen o heces de ácaros.

Al contacto con la mucosa de las vías respiratorias, por ejemplo, el alergeno soluble se separa de la partícula y se difunde hacia la mucosa. Los alergenos típicamente son presentados al sistema inmunitario en dosis muy bajas. Se ha calculado que la exposición máxima de una persona a alergenos del polen comunes en la ambrosía (*Ambrosia* sp.) no sobrepasa 1 mg por año. No obstante, muchas personas presentan respuestas de anticuerpo de IgE impulsadas por T_H2 irritantes e incluso potencialmente letales a estas dosis muy bajas de alergenos. Sin embargo, habrá que hacer hincapié en que sólo algunas personas que están expuestas a estas sustancias elaboran anticuerpos IgE contra ellos.

Parece probable que la presentación de un antígeno a través de un epitelio de mucosa y en dosis muy baja es una forma muy eficaz de inducir respuestas de IgE impulsadas por T_H2. La producción de anticuerpo IgE exige la ayuda de linfocitos T_H2 que producen interleucina-4 (IL-4) e IL-3, y puede ser inhibida por linfocitos T_H1 que producen interferón-γ (IFN-γ) (fig. 9-13). Las dosis bajas de antígeno favorecen la activación de linfocitos T_H2 con respecto a los T_H1 (sección 10-5) y muchos alergenos comunes son descargados en la mucosa respiratoria por la inhalación de una dosis baja. En la mucosa respiratoria, estos alergenos encuentran células dendríticas que captan y procesan antígenos proteínicos con gran eficiencia y por tanto se activan. En algunas circunstancias, las células cebadas y los eosinófilos también pueden presentar antígeno a las células T y favorecer la diferenciación de los linfocitos T_H2.

13-2 Las enzimas con frecuencia desencadenan alergia

Varios tipos de prueba indican que la función natural de la IgE es la defensa contra los vermes parasitarios (sección 11-16). Muchos de éstos invaden a sus hospedadores secretando enzimas proteolíticas que destruyen tejido conjuntivo y permiten el acceso del parásito a los tejidos internos y se ha propuesto que estas enzimas son muy activas para favorecer las respuestas de T_H2. Esta noción es respaldada en parte por los múltiples ejemplos de alergenos que son enzimas. El principal alergeno en las heces del ácaro del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssimus*) que interviene en las alergias en casi 20% de la población estadounidense, es una proteasa de cisteína conocida como Der p I. Se ha observado que esta enzima desdobla ocludina, un componente proteínico de las uniones desmosómicas intercelulares. Esto revela una posible causa de la alergenicidad de determinadas enzimas. Al destruir la integridad de las uniones desmosómicas de las células epiteliales, Der p I puede lograr un acceso anormal a las células presentadoras de antígeno subepiteliales, las células cebadas residentes y los eosinóficos (fig. 13-4).

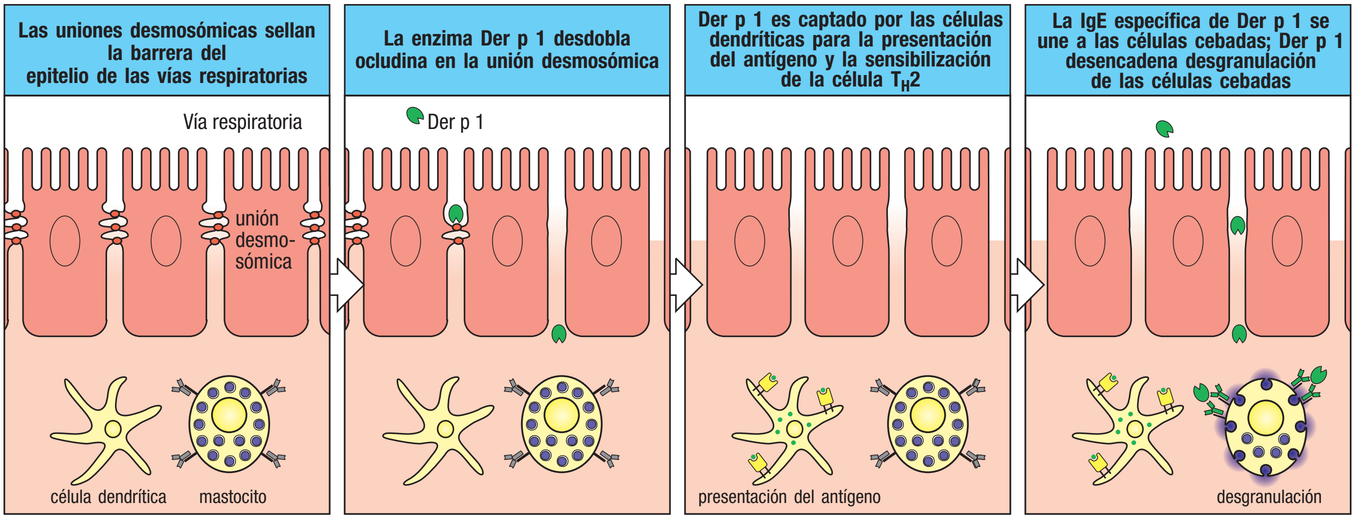


Fig. 13-4. La actividad enzimática de algunos alergenos permite la penetración de las barreras epiteliales. La barrera epitelial de las vías respiratorias está formada por las uniones desmosómicas entre las células epiteliales. Los fragmentos fecales del ácaro del polvo doméstico, *Dermatophagoides pteronyssimus*, contienen una enzima proteolítica, Der p 1, que hace las veces de un alergeno. Desdobla ocludina, una proteína que ayuda a mantener las uniones desmosómicas y por tanto destruye la función de barrera del epitelio. Los antígenos fecales del ácaro pueden entonces atravesar la piel y ser captados por las células dendríticas en el tejido subepitelial. Der p 1 es captado por las células dendríticas, las cuales se activan y se desplazan a los ganglios linfáticos (no se muestran), donde hacen las veces de células presentadoras de antígeno, induciendo a la producción de células T_H2 específicas para Der p 1 y la producción de IgE específica de Der p 1. Luego, Der p 1 puede unirse en forma directa a IgE específica en las células cebadas residentes, y desencadenar su activación.

Las uniones desmosómicas sellan la barrera del epitelio de las vías respiratorias
La enzima Der p 1 desdobla ocludina en la unión desmosómica
Der p 1 es captado por las células dendríticas para la presentación del antígeno y la sensibilización de la célula T_H2
La IgE específica de Der p 1 se une a las células cebadas; Der p 1 desencadena desgranulación de las células cebadas
Vía respiratoria
unión desmosómica
célula dendrítica
mastocito
Der p 1
presentación del antígeno
desgranulación

La tendencia de las proteasas a desencadenar la producción de IgE es resaltada por los individuos con enfermedad de Netherton (fig. 13-5), la cual se caracteriza por altas concentraciones de IgE y múltiples alergias. El efecto en esta enfermedad es la falta de un inhibidor de proteasa denominado SPINK5, que se considera inhibe las proteasas liberadas por las bacterias como *Staphylococcus aureus,* planteando así la posibilidad de que los inhibidores de proteasa pudiesen ser nuevos objetivos terapéuticos en algunos trastornos alérgicos. La papaína es una proteasa de cisteína derivada de la papaya, que se utiliza como un reblandecedor de carne y produce alergia en los trabajadores que preparan la enzima; a estas alergias se les denomina **alergias laborales**. No obstante, no todos los alergenos son enzimas; por ejemplo, dos alergenos identificados en filarias son inhibidores de enzimas. Se han notificado muchos alergenos proteínicos derivados de plantas y se ha establecido su secuencia, pero hasta el momento no se han esclarecido sus funciones bioquímicas. Por consiguiente, no parece haber ninguna interrelación sistemática entre la actividad enzimática y la alergenicidad.

Asma alérgica

El conocimiento de la identidad de proteínas alergénicas puede ser importante para la salud pública y puede tener una repercusión económica, según lo ilustra la siguiente anécdota precautoria. Hace algunos años, el gen de una proteína de la nuez del Brasil que codifica una proteína rica en metionina y cisteína fue transferida mediante ingeniería genética a granos de soya destinados a alimento para animales. Esto se realizó para mejorar el valor nutritivo de los granos de soya, que son intrínsecamente deficientes en estos aminoácidos que contienen sulfuro. Este experimento llevó al descubrimiento de que la proteína, albúmina 2S, era el principal alergeno de la nuez del Brasil. La inyección de extractos de granos de soya genéticamente modificados en la epidermis desencadenó una respuesta cutánea alérgica en personas con alergia a las nueces del Brasil. Como no podía haber garantía de que los granos de soya modificados podrían mantenerse fuera de la cadena alimenticia humana, si se produjesen a gran escala, se abandonó el desarrollo de este alimento genéticamente modificado.

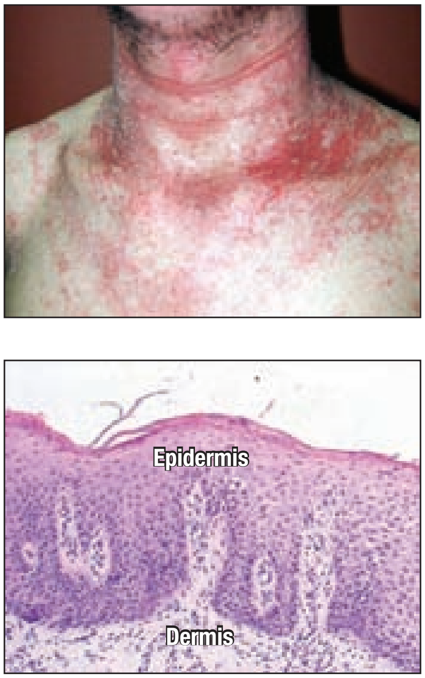


Fig. 13-5. El síndrome de Netherton ilustra la relación de las proteasas con la presentación de altas concentraciones de IgE y alergia. Este varón de 26 años de edad con el síndrome de Netherton, causado por una deficiencia en el inhibidor de proteasa SPINK5, tenía eritrodermia persistente, infecciones recidivantes de la piel y de otras partes y múltiples alergias alimentarias que se acompañaron de altas concentraciones séricas de IgE. En la fotografía superior, grandes placas eritematosas cubiertas de escamas y erosiones resultan visibles en la parte superior del tronco. El cuadro inferior muestra un corte a través de la piel del mismo paciente. Adviértase la hiperplasia psoriasiforme de la epidermis. También se encuentran neutrófilos en la epidermis. En la dermis, resulta evidente un infiltrado perivascular que contiene células mononucleares y neutrófilos. Fuente: Sprecher E., *et al.: Clin Exp. Dermatol.* 2004, **29**:513-517.

13-3 El cambio de clase a IgE en los linfocitos B es favorecido por las señales específicas

La respuesta inmunitaria que lleva a la producción de IgE es impulsada por dos grupos principales de señales. La primera consta de las señales que favorecen la diferenciación de células T indiferenciadas a un fenotipo de célula T_H2. La segunda comprende la acción de citocinas y señales coestimuladoras de los linfocitos T_H2 que estimula a los linfocitos B para cambiar a la producción de anticuerpos IgE.

El destino de una célula T CD4 indiferenciada que responde a un péptido presentado por una célula dendrítica depende de las citocinas a las que se expone antes y durante esta respuesta, al igual que por las propiedades intrínsecas del antígeno, la dosis del antígeno y la vía de presentación. La exposición a IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 favorece el desarrollo de linfocitos T_H2, en tanto que IFN-γ e IL-12 (y sus afines IL-23 e IL-27) favorecen el desarrollo de linfocitos T_H1 (sección 8-19). Las defensas inmunitarias contra parásitos multicelulares se encuentran principalmente en los sitios de entrada del parásito: bajo la piel y en los tejidos linfoides cercanos a la mucosa que se encuentran en las vías respiratorias y en el intestino. Las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo en estos sitios se especializan para secretar citocinas que favorecen una respuesta de célula T_H2. Las células dendríticas que captan antígeno en estos tejidos se desplazan a los ganglios linfáticos regionales, donde tienden a impulsar a las células T CD4 indiferenciadas específicas de antígeno para convertirse en células T_H2 efectoras. Las células T_H2 por sí mismas secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, manteniendo así un ambiente en el que se favorece la diferenciación adicional de las células T_H2.

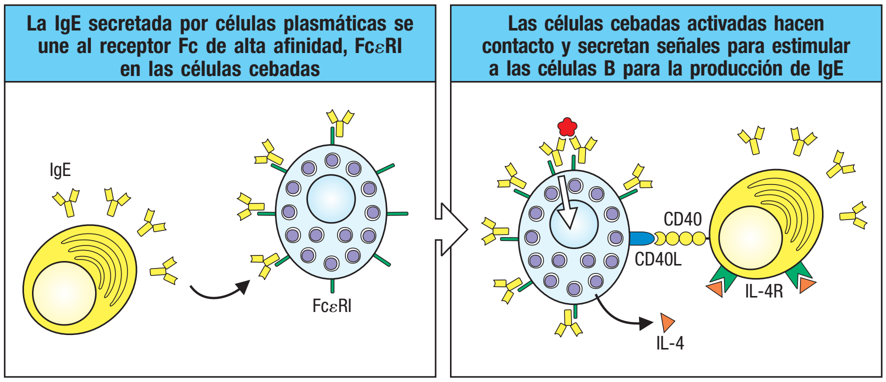
Hay pruebas de que la mezcla de citocinas y quimiocinas en el ambiente polariza a las células dendríticas y a las células T con respecto a la diferenciación de T_H2. Por ejemplo, las quimiocinas CCL2, CCL7 y CCL13, tienen acción sobre los monocitos activados para suprimir su producción de IL-12 y de esta manera favorecer las respuestas de T_H2. Sin embargo, al parecer una interacción entre las células dendríticas presentadoras de antígeno y las células T indiferenciadas en la ausencia de estímulos inflamatorios desencadenados por infección bacteriana o vírica tienden a polarizar la diferenciación de célula T hacia células $T_{H}2$. En cambio, si las células dendríticas encuentran antígeno en el contexto de señales proinflamatorias, entonces las células dendríticas son estimuladas para producir citocinas polarizantes de $T_{H}1$ como IL-12, IL-23 e IL-27.

Las citocinas y las quimiocinas producidas por las células $T_{H}2$ amplifican la respuesta de las células $T_{H}2$ y a la vez estimulan el cambio de clase de linfocitos B para la producción de IgE. Según se expuso en el capítulo 9, la IL-4 o la IL-13 proporcionan la primera señal que cambia los linfocitos B a la producción de IgE. Las citocinas IL-4 e IL-13 activan a las cinasas de tirosina de la familia Janus Jak1 y Jak3 (sección 6-23), lo que desencadena la fosforilación del regulador transcripcional STAT6 en las células T y B. Los ratones que carecen de IL-4 funcional, IL-13 o STAT6 tienen alteraciones en las respuestas de las células $T_{H}2$ y una alteración en el cambio a IgE, lo que demuestra la importancia decisiva de estas citocinas y sus vías de señalización. La segunda señal es una interacción coestimuladora entre el ligando de CD40 en la superficie de la célula T y CD40 en la superficie de la célula B. Esta interacción es esencial para todo cambio de clase de anticuerpo; los pacientes con síndrome de hipergammaglobulinemia M ligado al cromosoma X tienen una deficiencia de ligando de CD40 y no producen IgG, IgA o IgE (sección 12-10).

La respuesta de IgE, una vez iniciada, puede ser amplificada por los mastocitos y los basófilos, que también impulsan la producción de IgE (fig. 13-6). Estas células expresan FcεRI y cuando son activadas por el antígeno que forma enlace cruzado con su IgE ligada a FcεRI, expresan ligando de CD40 en la superficie celular y secretan IL-4. Por tanto, al igual que las células $T_{H}2$, pueden impulsar el cambio de clase y la producción de IgE por los linfocitos B. La interacción entre estos granulocitos especializados y los linfocitos B puede ocurrir en el sitio de la reacción alérgica, en virtud de que se observan linfocitos B que forman centros germinativos en los focos inflamatorios. Un objetivo del tratamiento de las alergias es bloquear este proceso de amplificación y de esta manera evitar que las reacciones alérgicas se vuelvan autopersistentes.

13-4 Factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la alergia mediada por IgE

En algunos estudios se ha observado que hasta 40% de las personas de las poblaciones de países industrializados occidentales muestran una tendencia excesiva a establecer respuestas de IgE contra una amplia gama de alergenos ambientales comunes. A este estado se le denomina **atopia**, tiene una base familiar importante y está sujeto a la influencia de varios *loci* genéticos. Los individuos atópicos muestran mayores concentraciones totales de IgE en la circulación así como mayores cifras de eosinófilos que sus contrapartes normales y son más susceptibles a enfermedades alérgicas como fiebre del heno y asma. El ambiente y la variación genética contribuyen a casi un 50% del riesgo de enfermedades alérgicas como el asma.


La IgE secretada por células plasmáticas se une al receptor Fc de alta afinidad, FcεRI en las células cebadas

Las células cebadas activadas hacen contacto y secretan señales para estimular a las células B para la producción de IgE

Fig. 13-6. La unión del antígeno a IgE en la célula cebada desencadena la amplificación de la producción de IgE. Panel de la izquierda: la IgE secretada por las células plasmáticas se une al receptor de IgE de gran afinidad en células cebadas (ilustradas) y en los basófilos. Panel derecho: cuando la IgE unida a la superficie se une al antígeno mediante enlaces cruzados, estas células expresan ligando de CD40 (CD40L) y secretan IL-4, la cual, a su vez, se une a los receptores de IL-4 (IL-4R) en el linfocito B activado, estimulando el cambio de clase por los linfocitos B y la producción de una mayor cantidad de IgE. Tales interacciones pueden ocurrir *in vivo* en el sitio de la inflamación desencadenada por alergeno, por ejemplo, en el tejido linfoide relacionado con los bronquios.

Asma alérgica

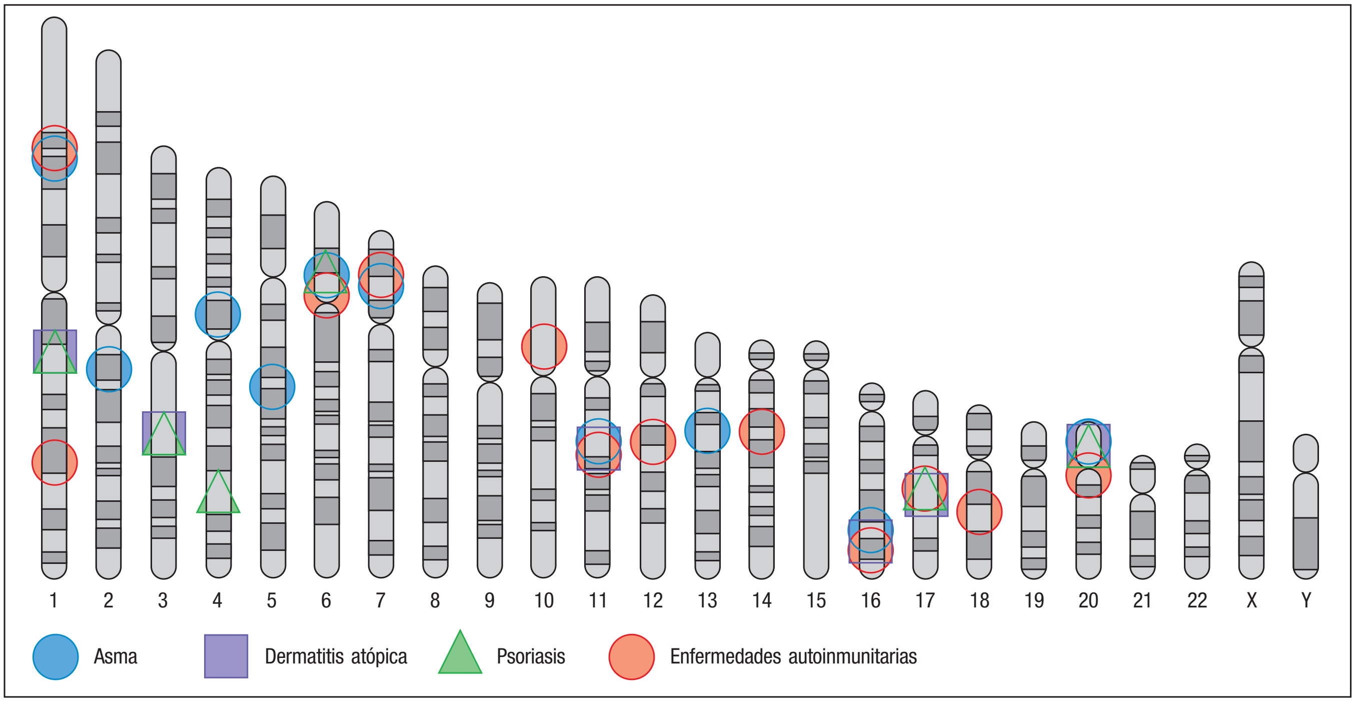
Las detecciones de los enlaces del genoma general han descubierto una serie de genes de susceptibilidad distintivos para las enfermedades alérgicas, dermatitis atópica y asma, si bien es escasa la superposición entre las dos, lo que indica que la predisposición genética difiere un poco (fig. 13-7). Además, existen muchas diferencias étnicas en los genes de susceptibilidad para la misma enfermedad. Varias de las regiones cromosómicas relacionadas con la alergia o el asma también están vinculadas con la enfermedad inflamatoria, psoriasis y enfermedades autoinmunitarias, lo que implica la presencia de genes que intervienen exacerbando la inflamación (fig. 13-7).

Dermatitis atópica

Un posible gen de susceptibilidad para el asma y la dermatitis atópica en el cromosoma 11q12-13 codifica la subunidad β del receptor de IgE de gran afinidad (FcεRI). Otra región del genoma relacionada con la enfermedad, 5q31-33, contiene un mínimo de cuatro tipos de genes que podrían intervenir ocasionando una mayor susceptibilidad. En primer lugar, hay un grupo de genes muy vinculados con las citocinas que favorecen las respuestas de T_H2 intensificando el cambio de clase de IgE, la supervivencia del eosinófilo y la proliferación de células cebadas. Este grupo incluye los genes para IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). En concreto, la variación genética en la región promotora del gen de IL-4 se ha relacionado con aumento en las concentraciones de IgE en individuos atópicos. El promotor variante dirige una mayor expresión de un gen notificador en los sistemas experimentales y por tanto podría originar un aumento de IL-4 *in vivo*. La atopia también se ha relacionado con una mutación de aumento de función de la subunidad α del receptor de IL-4 que ocasiona un incremento en la señalización después de la unión al receptor.

Otra serie de genes en esta región del cromosoma 5 es la familia de TIM (que representa la célula *T*, el dominio de la *i*nmunoglobulina y el dominio de la *m*ucina),

Fig. 13-7. *Loci* de susceptibilidad identificados mediante rastreos de genoma para asma, dermatitis atópica y otros trastornos inmunitarios. Sólo se indican los *loci* con enlaces importantes. El agrupamiento de genes de susceptibilidad a enfermedades en MHC se encuentra en el cromosoma 6p21 y también en otras regiones genómicas. De hecho, hay poca superposición entre los genes de susceptibilidad para asma y dermatitis atópica, lo que indica que intervienen factores genéticos específicos en ambas. Asimismo, hay cierta superposición entre los genes de susceptibilidad para el asma y los de las enfermedades autoinmunitarias, lo mismo que entre aquellos para enfermedades cutáneas inflamatorias como psoriasis y dermatitis atópica. Con adaptaciones de Cookson W.: *Nat. Rev. Immunol. 2004,* **4**:978-988.



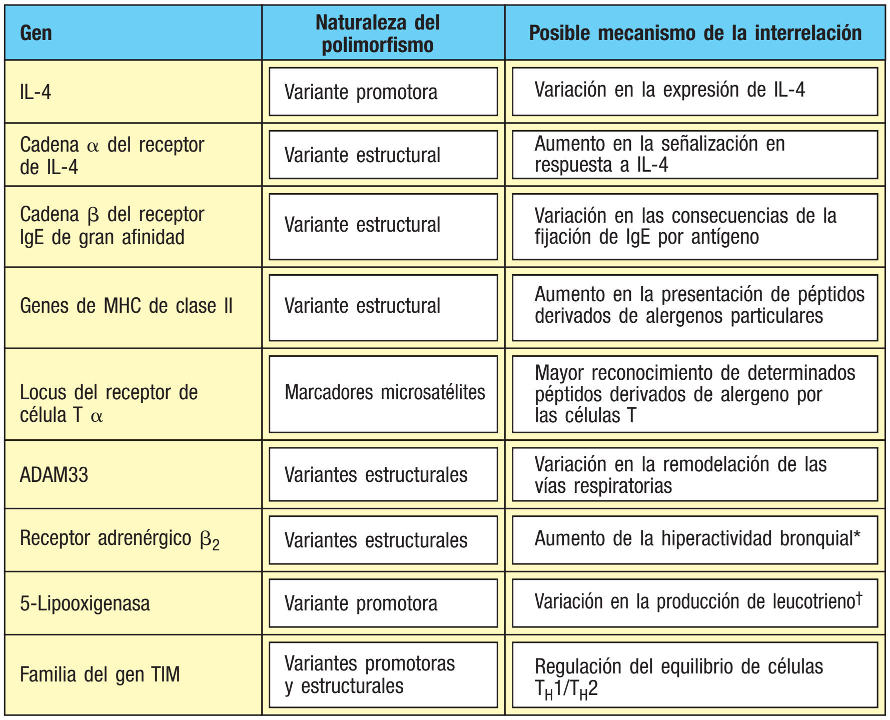
que codifica las proteínas de superficie de la célula T. En los ratones, la proteína Tim-3 se expresa en forma específica en las células T_H1 y regula en forma negativa las respuestas de T_H1, en tanto que Tim-2 (y en menor grado Tim-1) es expresada de preferencia en las células T_H2 y produce regulación negativa. Muchas cepas que portan diferentes variantes de los genes de TIM difieren tanto en su susceptibilidad a la inflamación alérgica de las vías respiratorias como en la producción de IL-4 e IL-13 por sus linfocitos T. La variación heredada en los genes de TIM en el ser humano se ha correlacionado con los grados de hiperreactividad de las vías respiratorias, el estado en el cual un irritante inespecífico produce contracción de músculo liso bronquial similar a la observada en el asma. El tercer gen de susceptibilidad en esta parte del genoma codifica p40, una de las dos subunidades de IL-12. Esta citocina favorece las respuestas de T_H1 y se observó que la variación genética en la expresión de p40 podría ocasionar una menor producción de IL-12 que se interrelacionaba con asma más grave. En esta región se codifica un cuarto gen de susceptibilidad para el receptor β-adrenérgico. La variación en este receptor podría relacionarse con alteraciones en la reactividad de músculo liso a los ligandos endógenos y farmacológicos.

Esta complejidad ilustra las dificultades habituales para identificar la base genética de rasgos de enfermedades complejas. Regiones relativamente pequeñas del genoma, que contienen genes de susceptibilidad alterada a las enfermedades, pueden contener muchos genes que tal vez posean dicha actividad, a juzgar por sus efectos fisiológicos conocidos. La identificación del gen o genes correctos puede necesitar estudios de varias poblaciones muy extensas de pacientes y testigos. Por lo que respecta al cromosoma 5q31-33, por ejemplo, todavía es demasiado prematuro saber qué tanta importancia tiene cada uno de los diferentes polimorfismos en la genética compleja de la atopia.

Un segundo tipo de variación hereditaria en las respuestas de IgE está vinculado con la región de HLA de clase II (la región de MHC de clase II humana) y afecta a las respuestas a alergenos específicos, más que a una susceptibilidad general o atopia. La producción de IgE en respuesta a alergenos concretos está vinculada con determinados alelos de HLA de clase II, lo que implica que combinaciones de péptidos específicos y MHC podrían favorecer una intensa respuesta de las células T_H2; por ejemplo, las respuestas de IgE a varios alergenos del polen de la ambrosía están relacionados con haplotipos que contienen el alelo de HLA de clase II *DRBI*1501*. Por consiguiente, muchas personas tienen una predisposición general a generar respuestas de T_H2 y tienen una predisposición específica para responder a algunos alergenos más que otras. Sin embargo, las alergias a medicamentos como la penicilina no muestran ninguna relación con HLA de clase II ni con la presencia o ausencia de atopia.

También probablemente existan genes que afectan sólo aspectos concretos de la enfermedad alérgica. En asma, por ejemplo, hay pruebas de que diferentes genes afectan a un mínimo de tres aspectos de la enfermedad: la producción de IgE, la respuesta inflamatoria y las respuestas clínicas a tratamientos concretos. Se ha relacionado el asma y la hiperreactividad bronquial con el polimorfismo del gen en el cromosoma 20 que codifica ADAM33, una metaloproteinasa expresada por células del músculo liso bronquial y por fibroblastos pulmonares. Es probable que esto sea un ejemplo de la variación genética en la respuesta inflamatoria pulmonar y en los cambios anatomopatológicos que ocurren en las vías respiratorias (remodelación de las vías respiratorias), lo que lleva a una mayor susceptibilidad al asma. En la figura 13-8 se muestran algunos de los polimorfismos genéticos mejor identificados de los genes relacionados con el asma, junto con posibles formas en las cuales la variación genética podría afectar al tipo de enfermedad que sobreviene y su respuesta a los fármacos.

La prevalencia de la alergia atópica y del asma en particular está aumentando en zonas económicamente avanzadas del mundo, una observación que es mejor explicada por los factores ambientales. Los cuatro posibles factores principales del ambiente incluyen cambios en la exposición a enfermedades infecciosas en las primeras etapas de la infancia, contaminación ambiental, niveles de alergenos y cambios en la alimentación. Se ha atribuido a la contaminación un aumento en la frecuencia de enfermedades cardiopulmonares no alérgicas, como bronquitis crónica, pero ha resultado más difícil demostrar una relación con la alergia. Sin



Gen	Naturaleza del polimorfismo	Posible mecanismo de la interrelación
IL-4	Variante promotora	Variación en la expresión de IL-4
Cadena α del receptor de IL-4	Variante estructural	Aumento en la señalización en respuesta a IL-4
Cadena β del receptor IgE de gran afinidad	Variante estructural	Variación en las consecuencias de la fijación de IgE por antígeno
Genes de MHC de clase II	Variante estructural	Aumento en la presentación de péptidos derivados de alergenos particulares
Locus del receptor de célula T α	Marcadores microsatélites	Mayor reconocimiento de determinados péptidos derivados de alergeno por las células T
ADAM33	Variantes estructurales	Variación en la remodelación de las vías respiratorias
Receptor adrenérgico β_2	Variantes estructurales	Aumento de la hiperactividad bronquial*
5-Lipooxigenasa	Variante promotora	Variación en la producción de leucotrieno†
Familia del gen TIM	Variantes promotoras y estructurales	Regulación del equilibrio de células T_H1/T_H2

Fig. 13-8. Genes de susceptibilidad para el asma. *También pueden afectar la respuesta al tratamiento broncodilatador con agonistas adrenérgicos β_2. †Los pacientes con alelos relacionados con una menor producción de enzima no demostraron una respuesta favorable a un inhibidor farmacológico de la 5-lipooxigenasa. Este es un ejemplo de efecto farmacogenético, en el cual la variación genética afecta las respuestas al medicamento.

embargo, cada vez hay más pruebas de una interacción entre los alergenos y la contaminación, sobre todo en individuos con sensibilidad genética. Las partículas de la combustión del diesel son el contaminante más estudiado en este contexto; aumentan la producción de IgE 20 a 50 veces cuando se combinan con el alergeno, lo que se acompaña de un cambio en la producción de citocina por las células T_H2. Al parecer se generan oxidantes reactivos químicos y los individuos que tienen menos capacidad para enfrentar esta situación tienen mayor riesgo de enfermedades alérgicas. Los genes que podrían determinar la susceptibilidad son *GSTPI y GSTM,* miembros de la superfamilia de la glutatión-*S*-transferasa, ya que las personas con alelos variantes de estos genes mostraron hiperreactividad de las vías respiratorias cuando se expusieron al alergeno. De hecho, factores genéticos explican por qué las pruebas epidemiológicas de una interrelación entre la contaminación y la alergia siguen siendo moderadas en el mejor de los casos, ya que sólo es aplicable a individuos con sensibilidad genética.

Una disminución en la exposición a microbios patógenos como una posible causa del aumento en la alergia también ha sido objeto de gran atención desde que surgió la idea en 1989. A esto se le conoce como la "hipótesis de la higiene" (fig. 13-9). El postulado es que los ambientes menos higiénicos, en específico los ambientes que predisponen a infecciones en las primeras etapas de la infancia, ayudan a proteger contra atopia y asma. Esto implica que las respuestas de células T_H2 predominan sobre las respuestas de T_H1 por omisión en las primeras etapas de la infancia y que el sistema inmunitario es reprogramado para generar más respuestas dominadas por las células T_H1 a través de la respuesta de citocina a las infecciones iniciales.

Existen muchas pruebas que respaldan esta hipótesis, pero también algunas observaciones con las que es difícil reconciliarlas. A favor, hay pruebas de una tendencia hacia la respuesta de las células T_H2 en los recién nacidos, en quienes las células dendríticas producen menos IL-12 y las células T producen menos IFN-γ que en los niños mayores y en los adultos. Asimismo, hay pruebas de que la exposición a las infecciones en la infancia, con la importante excepción de algunas infecciones respiratorias que se considerarán adelante, ayudan a proteger contra la aparición de la enfermedad alérgica atópica. Los niños más pequeños de familias con tres o más hermanos mayores, y los niños de menos de seis meses

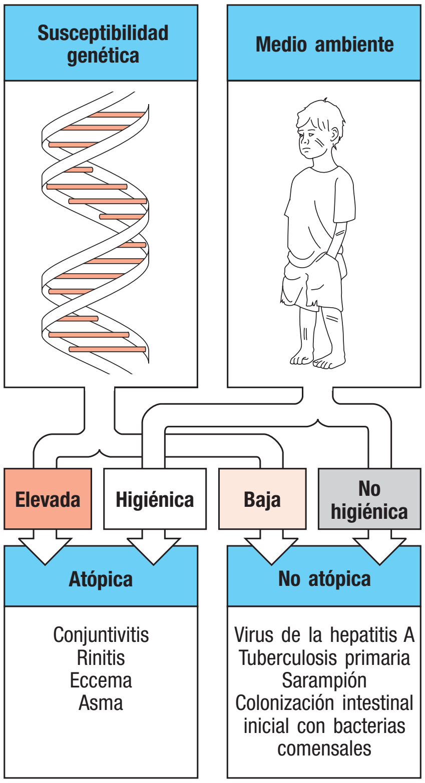


Fig. 13-9. Genes, medio ambiente y enfermedades alérgicas atópicas. Los factores hereditarios y ambientales determinan de manera importante la probabilidad de que se presente enfermedad alérgica atópica. En la figura 13-8 se muestran algunos genes conocidos que influyen en la aparición del asma. El postulado de la "hipótesis de la higiene" plantea que la exposición a algunos agentes infecciosos durante la infancia estimula al sistema inmunitario para generar un estado de reactividad del T_H1 y una falta de atopia. En cambio, los niños con susceptibilidad genética a la atopia y que viven en un ambiente con una baja exposición a enfermedades infecciosas tienden a presentar respuestas de T_H2, que predominan en forma natural durante el periodo neonatal. Se considera que estos niños son los más susceptibles a la presentación de enfermedades alérgicas atópicas.

de edad que tienen contacto con otros niños en las guarderías (situaciones vinculadas con una mayor exposición a las infecciones) son protegidos en cierto grado contra la atopia y el asma. Asimismo, la colonización inicial del intestino por bacterias comensales como lactobacilos y bifidobacterias, o la infección por microorganismos patógenos intestinales como *Toxoplasma gondii* (que estimula la respuesta de T_H1) o *Helicobacter pylori* se relacionan con una prevalencia reducida de la enfermedad alérgica.

Un antecedente de infección por sarampión o el virus de la hepatitis A, o una prueba cutánea de tuberculina positiva (que indica exposición previa y una respuesta inmunitaria a *Mycobacterium tuberculosis*), también parecen tener una relación negativa con la atopia. La contraparte humana de la proteína murina Tim-1, que podría ser importante para determinar la hiperreactividad de las vías respiratorias y la producción de IL-4 e IL-13 por las células T, es el receptor celular para el virus de la hepatitis A. La infección de las células T por el virus de la hepatitis A podría influir directamente en su diferenciación y producción de citocinas, limitando la aparición de respuestas de T_H2.

A diferencia de estas relaciones negativas entre la infección infantil y el desarrollo de atopia y asma, hay pruebas de que los niños que han tenido ataques de bronquiolitis relacionadas con infección por el virus sincitial respiratorio (RSV) son más propensos a presentar asma más adelante. Este efecto del RSV puede depender de la edad a la que ocurre la primera infección. La infección de ratones recién nacidos con RSV se acompaña de una disminución en la respuesta de IFN-γ en comparación con los ratones expuestos a las cuatro u ocho semanas de edad. Cuando a estos ratones se les expuso de nuevo al virus a las 12 semanas de edad, los animales que habían tenido una primoinfección en la etapa neonatal sufrieron inflamación pulmonar más grave que los infectados a las cuatro u ocho semanas de edad (fig. 13-10). Asimismo, los niños hospitalizados con infección por RSV tuvieron un cociente de producción de citocina con predominio de IL-4 sobre IFN-γ, la citocina que desencadena respuesta de las células T_H2. Todos estos datos indican que una infección que produce una respuesta inmunitaria de las células T_H1 en las primeras etapas de la vida podría reducir la probabilidad de respuestas de células T_H2 en una etapa ulterior, y viceversa.

Sin embargo, el principal obstáculo para la teoría de la higiene es la importante falta de interrelación entre la infección por helmintos (como anquilostomas y esquistosomas) y la aparición de alergias. Un estudio realizado en Venezuela demostró que los niños tratados por un periodo prolongado con antihelmínticos tenían mayor prevalencia de atopia en comparación con los niños no tratados e intensamente parasitados. Sin embargo, se ha observado que los helmintos favorecen las respuestas de T_H2 y es difícil reconciliar este dato con la noción de que la polarización de las respuestas de células T hacia los T_H1 es un mecanismo general por el cual la infección protege contra la atopia.

Estas observaciones han llevado a una modificación de la hipótesis de la higiene que se conoce como la **hipótesis de la contrarregulación**. Ésta propone que todos los tipos de infección podrían proteger contra la aparición de atopia al favorecer la producción de citocinas como IL-10 y factor transformador del crecimiento (TGF)-β, que regula por decremento las respuestas de T_H1 y T_H2 (sección 8-19). En medios higiénicos, los niños padecen menos infecciones, lo que da por resultado una menor producción de estas citocinas. Aún no se han identificado las vías moleculares inducidas por la exposición a microbios ni las respuestas de inducción de la tolerancia en el hospedador, pero existen diversos productos microbianos con potencial inmunorregulador. Por ejemplo, la exposición de células dendríticas a diversos ligandos del receptor de tipo Toll (TLR), como el polisacárido bacteriano (el ligando para TLR-4), DNA de secuencias CpG (el ligando para TLR-9) o los mediadores proinflamatorios como IFN-γ pueden estimular la producción de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), una enzima que degrada el triptófano, un aminoácido esencial. Las células dendríticas que expresan IDO pueden suprimir la inflamación impulsada por T_H2 y favorecer la diferenciación de las células T reguladores, proporcionando efectos protectores inmediatos y a largo plazo contra la alergia. Es posible también que los factores genéticos tengan una influencia en este tipo de regulación en virtud de que los

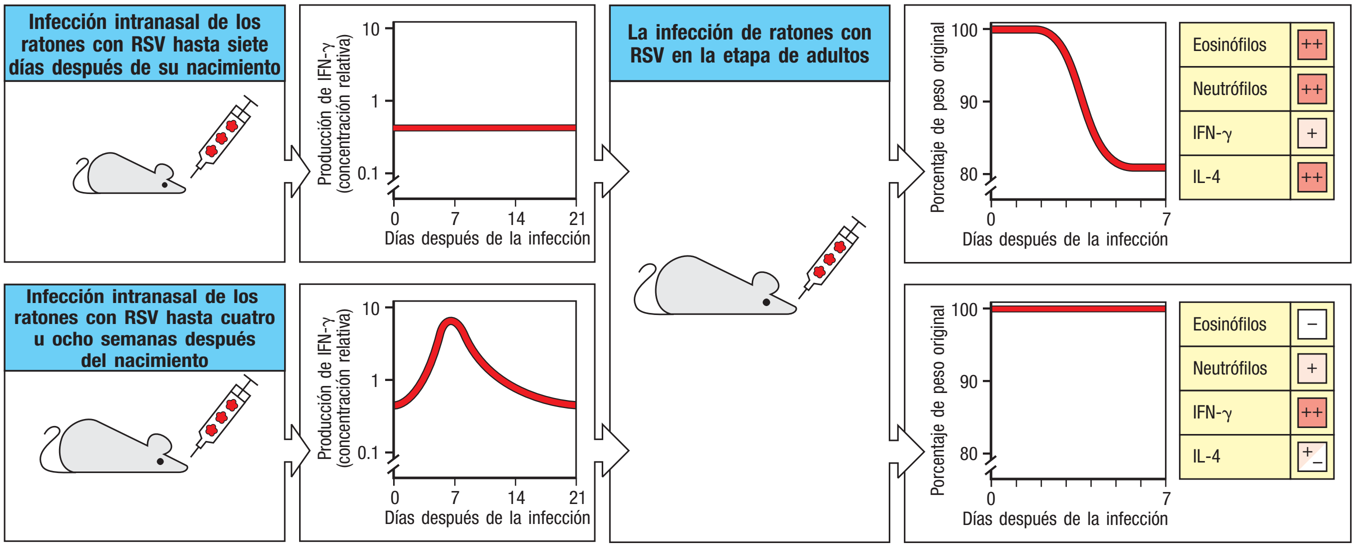


Fig. 13-10. Respuesta a la infección y a la exposición repetida de ratones a virus sincitial respiratorio (RSV) de acuerdo con la edad en la que ocurre la primoinfección. Los ratones responden a la infección con RSV de diferentes maneras según la edad en la que se presenta la primoinfección. Las gráficas del lado izquierdo muestran las respuestas de IFN-γ después de la infección neonatal (panel superior) o la infección a las cuatro u ocho semanas de edad (panel inferior). Los ratones con infección neonatal no logran producir IFN-γ. Los paneles del lado derecho muestran las consecuencias de la reinfección con RSV de los dos grupos de ratones cuando son adultos. Los ratones que tuvieron la primoinfección en la etapa neonatal muestran adelgazamiento y una respuesta inflamatoria grave a la reinfección, con infiltración de los pulmones por eosinófilos y neutrófilos, que se acompañan de la producción de citocina IL-4 por las células T_H2. En cambio, los ratones que tuvieron la primoinfección a las cuatro u ocho semanas de edad no mostraron pérdida de peso, pero sí infiltración leve de neutrófilos y producción de citocina IFN-γ por las células T_H1.

lactantes recién nacidos con predisposición genética a las alergias han resultado con alteraciones en la función de las células T reguladoras.

13-5 Las células T reguladoras pueden controlar las respuestas alérgicas

Las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) de individuos atópicos tienen una tendencia a secretar citocinas de células T_H2 tras la estimulación inespecífica a través del receptor de célula T, en tanto que no ocurre así con los individuos no atópicos. Esto ha llevado a señalar que los mecanismos reguladores juegan un papel importante en prevenir las respuestas de IgE a los alergenos. Las células T reguladoras, en concreto, están recibiendo considerable atención con respecto a todos los tipos de enfermedad mediada por factores inmunitarios. Todos los diferentes tipos de células T reguladores (sección 8-17) intervienen en la regulación de la alergia. Las células T reguladoras naturales (células T_{reg} CD4 CD25) de individuos atópicos tienen defectos para suprimir la producción de citocina por las células T_H2 en comparación con los de individuos no atópicos y este defecto es aún más acentuado durante la temporada de polen. Se dispone de más pruebas derivadas de ratones con deficiencia de factor de transcripción FoxP3, el cambio maestro para producir células T_{reg} CD4 CD25, que muestran manifestaciones de alergia como eosinofilia, hipergammaglobulinemia E con inflamación alérgica de las vías respiratorias, lo que indica que éstas son resultado de la ausencia de células T reguladoras. Este síndrome en parte podría neutralizarse mediante una deficiencia concomitante en STAT6, que de manera independiente impide el desarrollo de la respuesta de células T_H2 (sección 13-3).

La IDO secretada por diversos tipos de células (sección 13-4) también podría inducir a la actividad de las células T reguladoras. Las células dendríticas secretan IDO al activarse a través de la estimulación del receptor TLR-9 por ligandos que contienen DNA de secuencias CpG no metiladas. La secreción de IDO de células pulmonares residentes que se estimula de esta manera ha mostrado mitigar el asma experimental en ratones.

Resumen

Las reacciones alérgicas son el resultado de la producción de anticuerpos IgE específicos dirigidos contra antígenos comunes inocuos. Los alergenos son pequeños antígenos que suelen desencadenar una respuesta de anticuerpos IgE. Tales antígenos normalmente entran en el organismo a dosis muy bajas mediante la difusión a través de superficies de la mucosa y por tanto desencadenan una respuesta de células T_H2. La diferenciación de las células T indiferenciadas específicas de alergeno en células T_H2 también es favorecida por las citocinas como IL-4 e IL-13. Las células T_H2 para alergeno específico que producen IL-4 e IL-13 estimulan a las células B dirigidas contra el alergeno específico para que produzcan IgE. La IgE específica producida en respuesta al alergeno se une al receptor de gran afinidad para IgE en las células cebadas, en los basófilos y en los eosinófilos activados. La producción de IgE puede ser amplificada por estas células en virtud de que, tras la activación, producen IL-4 y ligando de CD40. La tendencia a la producción excesiva de IgE está sujeta a la influencia de factores genéticos y ambientales. Una vez que se produce IgE en respuesta a un alergeno, la reexposición al alergeno desencadena una respuesta alérgica. La inmunorregulación es decisiva para el control de la enfermedad alérgica a través de diversos mecanismos, entre ellos las células T reguladoras. En la siguiente parte de este capítulo se describirá el mecanismo y la anatomía patológica de las respuestas alérgicas propiamente dichas.

Mecanismos efectores en las reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas son desencadenadas cuando los alergenos se unen mediante enlace a las IgE preformados unidas al receptor de gran afinidad FcεRI en las células cebadas. Las células cebadas revisten las superficies corporales y sirven para alertar al sistema inmunitario con respecto a la infección local. Una vez activadas, inducen reacciones inflamatorias secretando mediadores químicos almacenados en gránulos preformados y mediante la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y citocinas después que ocurre la activación. En la alergia, provocan reacciones muy desagradables a los antígenos inocuos que no guardan relación con microorganismos invasores que deben ser expulsados. Las consecuencias de la activación de la célula cebada mediada por IgE dependen de la dosis del antígeno y de su vía de entrada; los síntomas fluctúan desde los estornudos irritantes de la fiebre del heno cuando se inhala el polen hasta el colapso circulatorio potencialmente letal que se presenta en la anafilaxia general (fig. 13-11). La reacción alérgica inmediata causada por la desgranulación de las células cebadas se acompaña de una inflamación más persistente, que se conoce como la respuesta de fase tardía. Esta respuesta tardía implica el alistamiento de otras células efectoras, notablemente células T_H2, eosinófilos y basófilos, que contribuyen en grado significativo a la inmunopatología de una respuesta alérgica.

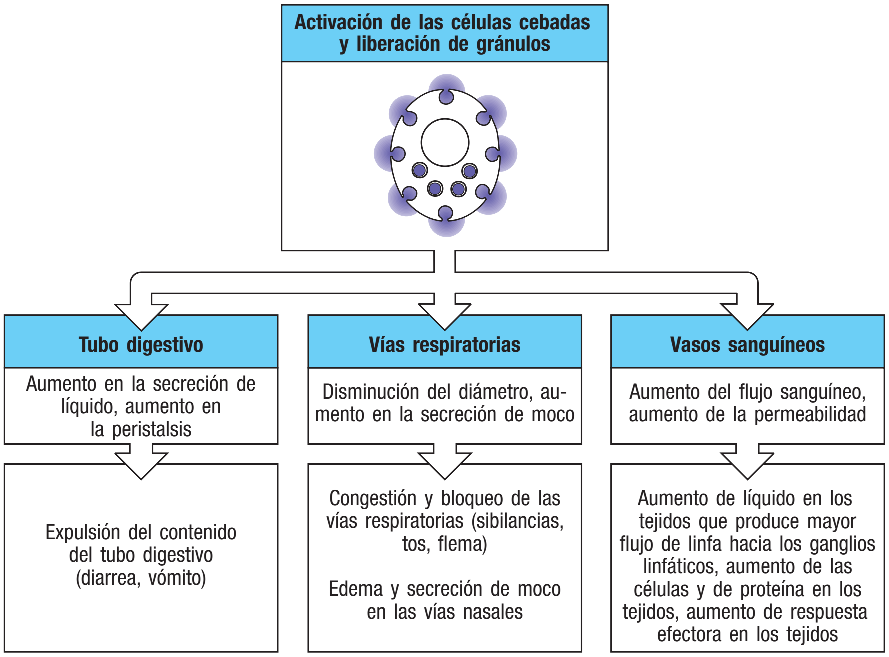

Activación de las células cebadas y liberación de gránulos
Tubo digestivo
Aumento en la secreción de líquido, aumento en la peristalsis
Expulsión del contenido del tubo digestivo (diarrea, vómito)
Vías respiratorias
Disminución del diámetro, aumento en la secreción de moco
Congestión y bloqueo de las vías respiratorias (sibilancias, tos, flema)
Edema y secreción de moco en las vías nasales
Vasos sanguíneos
Aumento del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad
Aumento de líquido en los tejidos que produce mayor flujo de linfa hacia los ganglios linfáticos, aumento de las células y de proteína en los tejidos, aumento de respuesta efectora en los tejidos

Fig. 13-11. La activación de las células cebadas tiene diferentes efectos en distintos tejidos.

13-6 La mayor parte de la IgE está unida a las células e involucra mecanismos efectores del sistema inmunitario por diferentes vías de otros isotipos de anticuerpo

Los anticuerpos involucran a las células efectoras, como las células cebadas, al unirse a receptores específicos para las regiones constantes de Fc. La mayoría de los anticuerpos se unen a receptores de Fc únicamente después que la región variable de anticuerpo se ha unido a un antígeno específico, formando un complejo inmunitario de antígeno y anticuerpo. La IgE es una excepción, en virtud de que es capturada por el receptor de Fcε de gran afinidad en la ausencia de un antígeno fijado. Esto significa que, a diferencia de otros anticuerpos, que se encuentran principalmente en los líquidos corporales, IgE se halla fija en los tejidos de las células cebadas que portan este receptor así como en los basófilos de la circulación sanguínea y los eosinófilos activados. La fijación de anticuerpo IgE unido a la célula por el antígeno específico desencadena la activación de estas células en los sitios de entrada del antígeno en los tejidos. La liberación de mediadores lipídicos inflamatorios, citocinas y quimiocinas en los sitios de reacciones desencadenadas por IgE prepara a los eosinófilos y basófilos para aumentar la respuesta de hipersensibilidad de tipo 1. También prepara a otras células efectoras, entre ellas las células T, que pueden mediar una respuesta de hipersensibilidad local de tipo IV.

Existen dos tipos de receptor de Fc que se une a IgE. El primero, FcεRI, es un receptor de gran afinidad de la superfamilia de la inmunoglobulina que fija IgE en las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos activados (sección 9-24). Cuando la IgE unida a la célula experimenta enlace cruzado por un antígeno específico, el FcεRI tranduce una señal activadora. Altas concentraciones de IgE, como las que existen en personas con enfermedades alérgicas o infecciones parasitarias, pueden ocasionar un aumento notable en FcεRI en la superficie de las células cebadas, una mayor sensibilidad de estas células a la activación por las concentraciones bajas de antígeno específico y un notable aumento de la liberación de mediadores químicos y citocinas dependiente de IgE.

El segundo receptor de IgE, FcεRII, por lo general conocido como **CD23**, es una lectina de tipo C sin relación estructural con FcεRI que se une a IgE con baja afinidad. CD23 se encuentra en muchos tipos de células, incluidos linfocitos B, células T activadas, monocitos, eosinófilos, plaquetas, células dendríticas foliculares y algunas células epiteliales del timo. Se consideraba que este receptor es decisivo para la regulación de las concentraciones de IgE, pero algunas cepas de ratón en las cuales se ha inactivado el gen de CD23 de todas formas presentan respuestas de IgE policlonales relativamente normales. No obstante, CD23 parece intervenir aumentando las concentraciones de anticuerpo IgE en algunas situaciones. Se sabe que las respuestas contra un antígeno específico aumentan en la presencia del mismo antígeno que forma complejos con IgE, pero tal intensificación no ocurre en los ratones que carecen del gen de CD23. Se ha interpretado que esto indica que el CD23 en las células presentadoras de antígeno participa en la captura de antígeno que forma complejos con IgG.

13-7 Las células cebadas residen en tejidos y coordinan reacciones alérgicas

Las células cebadas fueron descritas por Ehrlich en el mesenterio de conejos y las denominó *Matzellen* ("células aplanadas"). Al igual que los basófilos, las células cebadas contienen gránulos ricos en proteoglucanos ácidos que captan colorantes básicos. Las células cebadas se derivan de los hemocitoblastos pero maduran en los tejidos locales y a menudo residen cerca de superficies expuestas a microorganismos patógenos y alergenos. Los principales factores que intervienen en el crecimiento y el desarrollo de la célula cebada son el factor citoblástico (el ligando para la cinasa de tirosina del receptor Kit), IL-3 y las citocinas relacionadas con las células T_H2 como IL-4 e IL-9. Los ratones con Kit defectuoso carecen de células cebadas diferenciadas y aunque producen IgE no pueden elaborar respuestas inflamatorias mediadas por IgE. Esto demuestra que tales respuestas dependen casi exclusivamente de las células cebadas. La activación de las células cebadas depende de la activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-cinasa) en las células cebadas por el receptor Kit y la inactivación farmacológica de la isoforma p110δ de PI 3-cinasa protege a los ratones contra las respuestas alérgicas. P110δ es por tanto un objetivo potencial para el tratamiento en la alergia y otras alteraciones relacionadas con las células cebadas.

Las células cebadas expresan FcεRI inespecífica en su superficie y son activadas cuando los antígenos se unen en enlace cruzado a la IgE unida a estos receptores (fig. 9-35). Diferentes grados de estimulación ocasionan respuestas variables; por ejemplo, las concentraciones bajas de alergeno que producen una baja ocupación de receptores proporcionan una potente señal que lleva a una inflamación alérgica. A la inversa, las mayores concentraciones de ocupación de antígeno pueden inducir la producción de citocinas inmunorreguladoras como IL-10. En consecuencia, las células cebadas despliegan diversas respuestas que dependen de las señales que reciben.

La desgranulación de la célula cebada comienza al cabo de algunos segundos y se libera una serie de mediadores inflamatorios preformados y recién generados (fig. 13-12). Entre ellos están la **histamina** (una amina vasoactiva de vida breve que produce un incremento inmediato en el flujo sanguíneo local y en la permeabilidad vascular) y enzimas como cinasa, triptasa y esterasas de serina de la célula cebada. Estas enzimas, a su vez, activan a las metaloproteinasas de la matriz, las cuales degradan a las proteínas de la matriz de tejido ocasionando destrucción de los tejidos. Después de la activación, las células cebadas también liberan una gran cantidad de factor de necrosis tumoral (TNF)-α. Parte se deriva de las reservas en los gránulos de la célula cebada; otra parte es recién sintetizada por las células cebadas activadas. El TNF-α activa a las células endoteliales ocasionando una mayor expresión de las moléculas de adhesión, lo que favorece la afluencia de leucocitos inflamatorios y linfocitos hacia los tejidos (capítulo 2).

Al activarse, las células cebadas también sintetizan y liberan quimiocinas, mediadores lipídicos como prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas (PAF) y citocinas como IL-4 e IL-13, que perpetúan la respuesta de las células T_H2. Estos mediadores contribuyen a las respuestas inflamatorias agudas y crónicas. Los mediadores lipídicos, en concreto, tienen una acción rápida y pro-

Fig. 13-12. Moléculas liberadas por las células cebadas tras la activación. Las células cebadas producen una amplia gama de proteínas con actividad biológica y otros mediadores químicos. Las enzimas y mediadores tóxicos enunciados en las primeras dos filas son liberados por los gránulos preformados. Las citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos se sintetizan tras la activación.

Clase de producto	Ejemplos	Efectos biológicos
Enzima	Triptasa, quimasa, catepsina G, carboxipeptidasa	Remodelación de la matriz de tejido conjuntivo
Mediador tóxico	Histamina, heparina	Tóxico para parásitos Aumento de la permeabilidad vascular Produce contracción de músculo liso
Citocina	IL-4, IL-13	Estimula y amplifica la respuesta de célula T_H2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Favorece la producción y la activación de eosinófilos
	TNF-α (se almacena algo preformado en los gránulos)	Favorece la inflamación, estimula la producción de citocinas por muchos tipos de células, activa el endotelio
Quimiocina	CCL3	Atrae monocitos, macrófagos y neutrófilos
Mediador lipídico	Prostaglandinas D_2, E_2 Leucotrienos B4, C4	Produce contracción del músculo liso Aumenta la permeabilidad vascular Estimula la secreción de moco
	Factor activador de las plaquetas	Atrae leucocitos Amplifica la producción de mediadores lipídicos Activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas

ducen contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y la secreción de moco y también inducen a la afluencia y la activación de leucocitos, lo que contribuye a la fase tardía de la respuesta alérgica. Los mediadores lipídicos se derivan de los fosfolípidos de membrana, que son desdoblados para liberar la molécula precursora ácido araquidónico. Esta molécula puede modificarse a través de dos vías para originar prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. La prostaglandina D_2 es la principal prostaglandina que producen las células cebadas y recluta células T_H2, eosinófilos y basófilos, las cuales expresan su proteína de receptor (PTGDR). La prostaglandina D_2 es decisiva en la patogenia de enfermedades alérgicas como el asma, y los polimorfismos en la PTGDR se han vinculado con mayor riesgo de presentar asma. Los leucotrienos, sobre todo B4 y C4, también son importantes para mantener las respuestas inflamatorias en los tejidos. Muchos fármacos antiinflamatorios inhiben el metabolismo del ácido araquidónico. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico es un inhibidor de la enzima ciclooxigenasa y bloquea la producción de prostaglandinas.

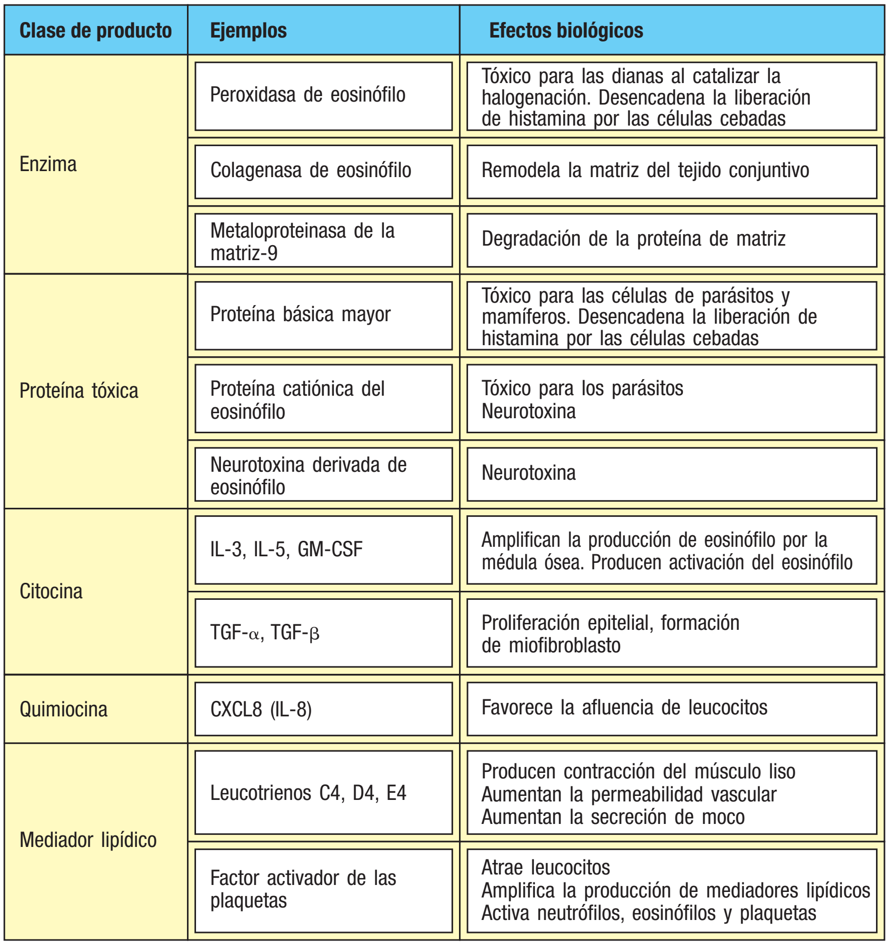
Por consiguiente, la activación de las células cebadas mediada por IgE coordina una cascada inflamatoria importante que es amplificada por el reclutamiento de diversos tipos de células entre las que se incluyen eosinófilos, basófilos, células T_H2, linfocitos B y células dendríticas. La importancia fisiológica de esta reacción es que sirve de defensa contra las infecciones parasitarias (sección 9-25). Sin embargo, en la alergia, las reacciones inflamatorias agudas y crónicas desencadenadas por la activación de la célula cebada tienen consecuencias fisiopatológicas importantes, según se observa en las enfermedades producidas por reacciones alérgicas a los antígenos ambientales. Asimismo, cada vez más se considera que las células cebadas intervienen en la inmunorregulación a la vez que favorecen las reacciones proinflamatorias. Las elevadas concentraciones de alergeno, que dan origen a una elevada ocupación del receptor por IgA conllevan consecuencias inmunoreguladoras más que inflamatorias. Las células cebadas también pueden participar en las reacciones autoinmunitarias.

13-8 Los eosinófilos en condiciones normales están sujetos a un control estricto para prevenir las respuestas tóxicas inadecuadas

Los eosinófilos son granulocitos que se originan en la médula ósea. Se les llama así a causa de sus gránulos, que contienen proteínas básicas ricas en arginina, adquieren un color anaranjado brillante con la tinción con eosina, un colorante ácido. Por lo común, muy pequeñas cantidades de estas células se encuentran en la circulación; la mayor parte de los eosinófilos se hayan en los tejidos, sobre todo en el tejido conjuntivo inmediatamente debajo del epitelio respiratorio, intestinal y urogenital, lo que implica una probable función de estas células en la defensa contra los microorganismos invasores. Los eosinófilos tienen dos clases de funciones efectoras. En primer lugar, tras la activación liberan proteínas y radicales libres de los gránulos muy tóxicos, que pueden destruir microorganismos y parásitos pero también ocasionan lesión hística importante en las reacciones alérgicas. En segundo lugar, la activación induce a la síntesis de mediadores químicos como prostaglandinas, leucotrienos y citocinas. Éstos amplifican la respuesta inflamatoria al activar a las células epiteliales y reclutar y activar más eosinófilos y leucocitos (fig. 13-13). Los eosinófilos también secretan una serie de proteínas que intervienen en la remodelación de los tejidos de las vías respiratorias.

La activación y la desgranulación de los eosinófilos están sujetas a una regulación estricta, ya que su activación inapropiada resultaría dañina para el hospedador. El primer nivel de control ejerce su acción sobre la producción de eosinófilos por la médula ósea. Se producen escasos eosinófilos cuando no hay infección u otro estímulo inmunitario. Sin embargo, cuando las células T_H2 se activan, se liberan citocinas como la IL-5 que incrementan la producción de eosinófilos en la médula ósea y su liberación hacia la circulación. Los animales transgénicos que sobreexpresan IL-5 tienen mayores cifras de eosinófilos **(eosinofilia)** en la circulación pero no en sus tejidos, lo que indica que la migración de los eosinófilos desde la circulación hasta los tejidos es regulada por separado, por una segunda serie de controles.

Fig. 13-13. Los eosinófilos secretan una amplia gama de proteínas de gránulos muy tóxicos al igual que otros mediadores inflamatorios.



Clase de producto	Ejemplos	Efectos biológicos
Enzima	Peroxidasa de eosinófilo	Tóxico para las dianas al catalizar la halogenación. Desencadena la liberación de histamina por las células cebadas
	Colagenasa de eosinófilo	Remodela la matriz del tejido conjuntivo
	Metaloproteinasa de la matriz-9	Degradación de la proteína de matriz
Proteína tóxica	Proteína básica mayor	Tóxico para las células de parásitos y mamíferos. Desencadena la liberación de histamina por las células cebadas
	Proteína catiónica del eosinófilo	Tóxico para los parásitos Neurotoxina
	Neurotoxina derivada de eosinófilo	Neurotoxina
Citocina	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplifican la producción de eosinófilo por la médula ósea. Producen activación del eosinófilo
	TGF-α, TGF-β	Proliferación epitelial, formación de miofibroblasto
Quimiocina	CXCL8 (IL-8)	Favorece la afluencia de leucocitos
Mediador lipídico	Leucotrienos C4, D4, E4	Producen contracción del músculo liso Aumentan la permeabilidad vascular Aumentan la secreción de moco
	Factor activador de las plaquetas	Atrae leucocitos Amplifica la producción de mediadores lipídicos Activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas

Las moléculas decisivas en este caso son la quimiocina CC. La mayor parte de éstas producen quimiotaxia de varios tipos de leucocitos, pero tres son muy importantes para atraer y activar a los eosinófilos y se les ha denominado **eotaxinas**: CCL11 (eotaxina 1), CCL24 (eotaxina 2) y CCL26 (eotaxina 3).

El receptor de eotaxina en los eosinófilos, CCR3, se une con facilidad a otras quimiocinas de CC, entre las que se incluyen CCL7, CCL13 y CCL5, que también inducen a la quimiotaxia y la activación del eosinófilo. Quimiocinas idénticas o similares estimulan a las células cebadas y a los basófilos. Por ejemplo, las eotaxinas atraen basófilos y producen su desgranulación, en tanto que CCL2, que se une a CCR2, también activa a las células cebadas en presencia y ausencia de antígenos. Asimismo, CCL2 puede favorecer la diferenciación de células T indifereciadas a células T_H2; estas últimas también portan el receptor CCR3 y migran hacia las eotaxinas. Es notable que tales interacciones entre las diferentes quimiocinas y sus receptores muestren un alto grado de superposición y redundancia; no se entiende la importancia de esta complejidad. Sin embargo, estos datos muestran que las familias de las quimiocinas, lo mismo que las citocinas, pueden coordinar determinadas clases de respuesta inmunitaria.

Una tercera serie de controles regula el estado de la activación del eosinófilo. En su estado no activado, los eosinófilos no expresan receptores de IgE de gran afinidad y tienen un elevado umbral para la liberación del contenido de sus gránulos. Después de la activación por citocinas y quimiocinas, este umbral desciende, se expresa FcεRI y el número de receptores de Fcγ y de complemento en la superficie celular también aumenta. El eosinófilo ahora es sensibilizado para realizar su actividad efectora, la desgranulación en respuesta al antígeno que forma enlaces cruzados con IgE específica unida a FcεRI en la superficie del eosinófilo.

13-9 Los eosinófilos y los basófilos producen inflamación y lesión de los tejidos en las reacciones alérgicas

Lo que más tarde se definió como eosinófilos, fueron observados en el siglo XIX en la primera descripción patológica del *estado asmático* letal, pero aún no está clara la función precisa de estas células en las enfermedades alérgicas. En una reacción alérgica local, la desgranulación de las células cebadas y la activación de célula T_H2 hace que los eosinófilos se acumulen en gran cantidad para activarse. Éstos también presentan antígenos a las células T y secretan citocinas de T_H2. Los eosinófilos parecen favorecer la apoptosis de las células T_H1 y su promoción de la expansión de células T_H2 se debe en parte a una reducción relativa en las cifras de células T_H1. Su presencia persistente es característica de la inflamación alérgica crónica y se considera que contribuyen en grado importante a la lesión de los tejidos.

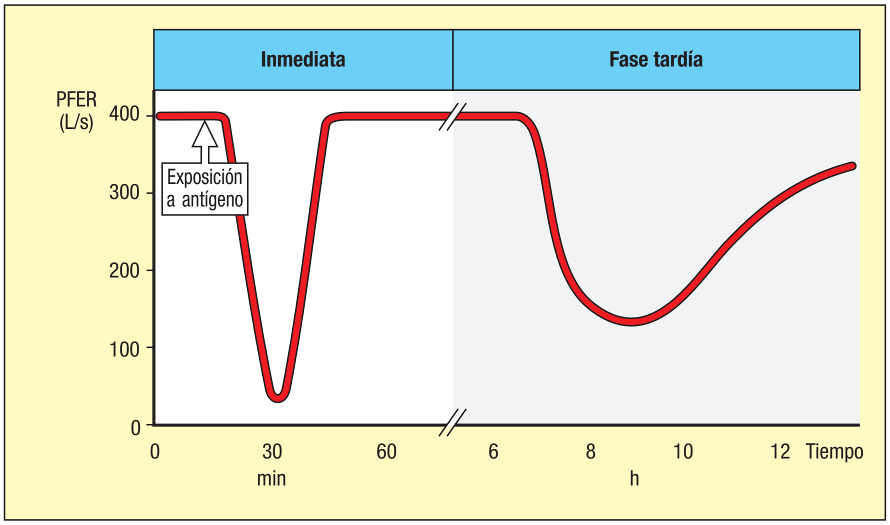
Los basófilos también se encuentran en el sitio de una reacción inflamatoria y los factores de crecimiento para los basófilos son muy similares a los de los eosinófilos; incluyen IL3, IL-5 y GM-CSF. Hay pruebas de un control recíproco de la maduración de la población de células primordiales hacia basófilos o eosinófilos. Por ejemplo, TGF-β en la presencia de IL-3 suprime la diferenciación del eosinófilo e intensifica la de los basófilos, los cuales por lo común se encuentran en cantidades muy bajas en la circulación y parecen tener una función similar a la de los eosinófilos en la defensa contra los microorganismos patógenos. Al igual que los eosinófilos, son reclutados a los sitios de reacciones alérgicas. Los basófilos expresan FcεRI en la superficie celular y, tras la activación por citocina o antígeno, liberan histamina de los gránulos basofílicos de los cuales derivan su nombre. También producen IL-4 e IL-13.

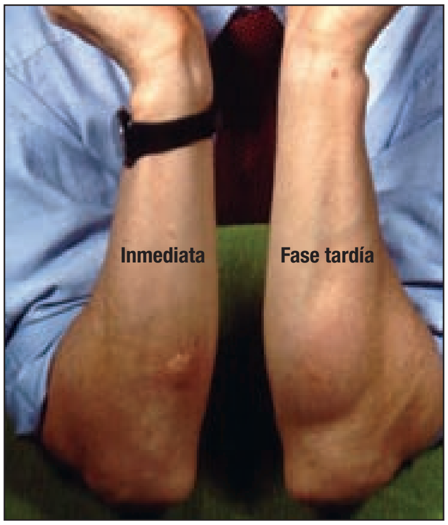
Los eosinófilos, las células cebadas y los basófilos pueden interactuar entre sí. La desgranulación del eosinófilo libera **proteína básica mayor**, la cual, a su vez, produce desgranulación de las células cebadas y los basófilos. Este efecto es aumentado por cualquiera de las citocinas que afectan al crecimiento, a la diferenciación y la activación del eosinófilo y del basófilo, por ejemplo, IL-3, IL-5 y GM-CSF.

13-10 Las reacciones alérgicas pueden dividirse en respuestas de fase inmediata y de fase tardía

La respuesta inflamatoria tras la activación de las células cebadas mediada por IgE ocurre como una reacción inmediata, que comienza al cabo de unos segundos, y una reacción tardía, que tarda de ocho a 12 horas en presentarse. Estas reacciones pueden distinguirse clínicamente (fig. 13-14). La **reacción inmediata** se debe a la

Fig. 13-14. Las reacciones alérgicas suelen dividirse en una respuesta inmediata y una respuesta de fase tardía. Panel de la izquierda: la respuesta a un antígeno inhalado puede dividirse en respuestas temprana y tardía. Una respuesta asmática en los pulmones con estrechamiento de las vías respiratorias ocasionada por la constricción del músculo liso bronquial puede medirse como una disminución en la tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR). La respuesta inmediata alcanza su máximo al cabo de algunos minutos después de la inhalación del antígeno y luego cede. Seis a ocho horas más tarde de la exposición al antígeno ocurre una respuesta de fase tardía que también causa descenso de la PEFR. La respuesta inmediata es ocasionada por los efectos directos sobre los vasos sanguíneos y el músculo liso de mediadores rápidamente metabolizados como la histamina y los mediadores lipídicos liberados por células cebadas. La respuesta de fase tardía es causada por los efectos de una afluencia de leucocitos inflamatorios atraídos por las quimiocinas y otros mediadores liberados por las células cebadas durante y después de la respuesta inmediata. Panel de la derecha: una reacción alérgica de roncha y eritema se presenta después de 1 o 2 min de la inyección superficial de antígeno en la epidermis y persiste hasta por 30 min. La respuesta edematosa más generalizada característica de la fase tardía sobreviene casi 6 h más tarde y puede persistir durante algunas horas. La fotografía muestra que la aplicación intradérmica de alergeno produce una roncha y eritema a los 15 min (fase temprana) como reacción (izquierda) y una reacción de fase tardía a las 6 h (derecha). El alergeno era extracto de polen de hierba. Fotografía cortesía de S.R. Durham.





actividad de la histamina, las prostaglandinas y otros mediadores preformados o rápidamente sintetizados que ocasionan un rápido incremento en la permeabilidad vascular y en la contracción del músculo liso. La **reacción de fase tardía**, que ocurre en casi un 50% de los pacientes con una respuesta de fase inicial, es causada por la síntesis y liberación de mediadores entre ellos prostaglandinas, leucotrienos, quimiocinas y citocinas como IL-5 e IL-13 de las células cebadas activadas y los basófilos (fig. 13-12). Éstos reclutan a otros leucocitos, entre los que se incluyen eosinófilos y células T_H2, al sitio de la inflamación. Las reacciones de fase tardía se relacionan con una segunda fase de contracción del músculo liso mediada por las células T, que se caracteriza por edema persistente, y remodelación de los tejidos en la forma de hipertrofia del músculo liso (incremento en su tamaño por crecimiento celular) e hiperplasia (incremento en el número de células).

Asma alérgica

La reacción de fase tardía y su secuela a largo plazo, la **reacción alérgica crónica**, que es esencia una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (fig. 13-1) contribuye a una enfermedad muy grave a largo plazo, como el asma crónica. La fase crónica del asma se caracteriza por la presencia de citocinas de T_H1 (como IFN-γ) y citocinas de T_H2, aunque las últimas parecen predominar.

13-11 Los efectos clínicos de las reacciones alérgicas varían según el sitio de activación de las células cebadas

Cuando la exposición repetida a un alergeno desencadena una reacción alérgica, los efectos se enfocan al sitio en el cual ocurre la desgranulación de las células cebadas. En la respuesta inmediata, los mediadores preformados que se liberan son de vida breve y sus potentes efectos sobre los vasos sanguíneos y el músculo liso están por tanto circunscritos a la cercanía de las células cebadas activadas. Los efectos más persistentes de la respuesta de fase tardía también se enfocan al sitio de la activación desencadenada por el alergeno inicial y la anatomía específica de este sitio determina con qué rapidez puede resolverse la inflamación. Por consiguiente, el síndrome clínico producido por una reacción alérgica depende de manera decisiva de tres variables: la cantidad de IgE específica de alergeno presente; la vía mediante la cual se introduce el alergeno y la dosis del alergeno (fig. 13-15).

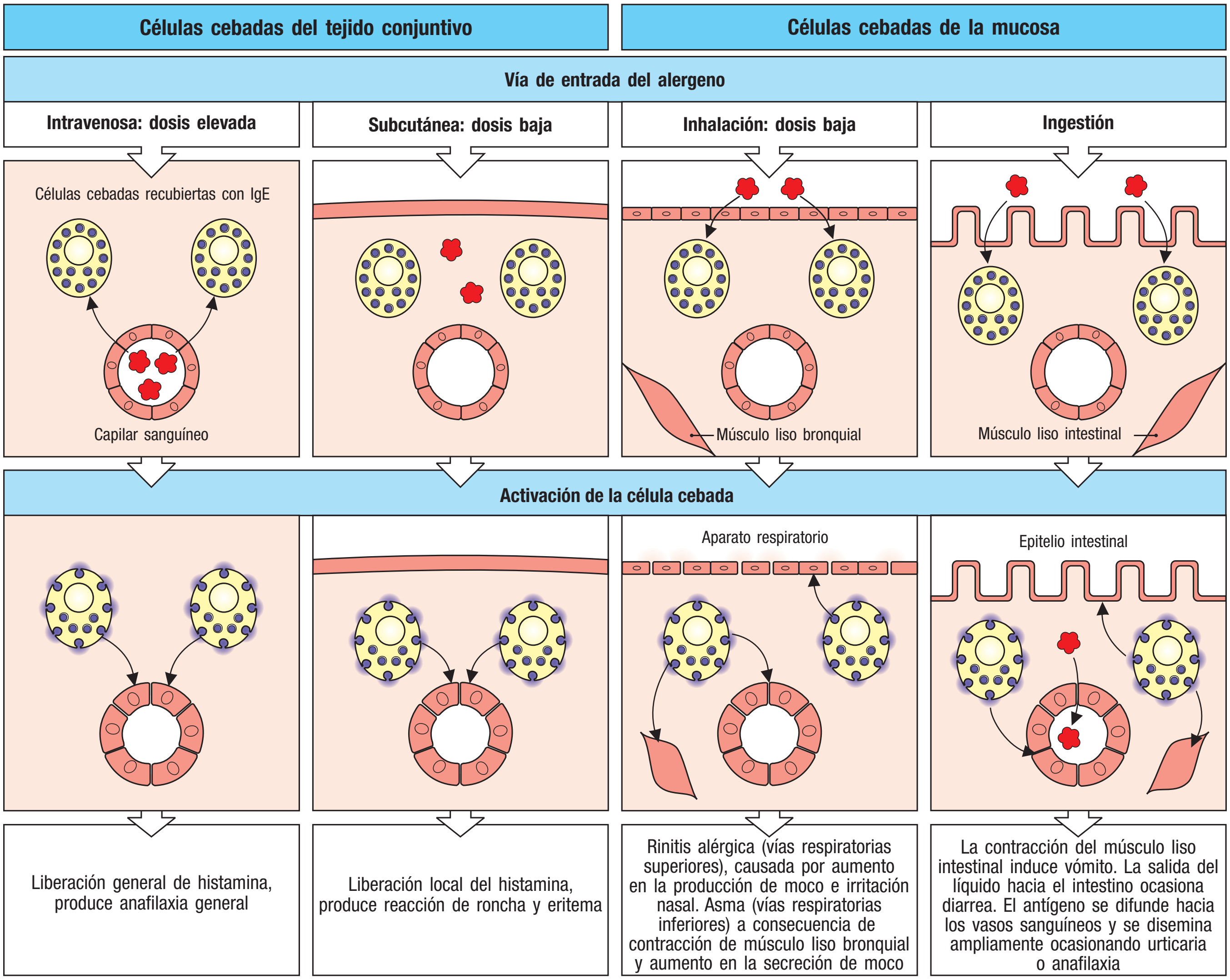
Anafilaxia general aguda

Si se introduce un alergeno directamente en el torrente circulatorio o es absorbido con rapidez desde el intestino, pueden activarse las células cebadas del tejido conjuntivo relacionadas con los vasos sanguíneos. Esta activación produce un síndrome muy peligroso llamado **anafilaxia generalizada**. La activación diseminada de la célula cebada tiene diversos efectos potencialmente letales: el incremento difuso en la permeabilidad vascular origina un descenso de la tensión arterial que pone en riesgo la vida; las vías respiratorias experimentan constricción y hay dificultad para respirar; y el edema de la epiglotis puede ocasionar asfixia. Este síndrome potencialmente letal se denomina **choque anafiláctico**. Puede presentarse cuando se administran fármacos a personas que tienen IgE específica para ese fármaco, o después de una picadura de un insecto en individuos alérgicos al veneno del insecto. Algunos alimentos, por ejemplo, cacahuates o nueces de Brasil, pueden ocasionar anafilaxia generalizada en individuos susceptibles. Este síndrome puede ser rápidamente letal pero por lo general se controla mediante la inyección inmediata de adrenalina, la cual relaja el músculo liso e inhibe los efectos cardiovasculares de la anafilaxia.

Las reacciones alérgicas más frecuentes a los fármacos se presentan con la penicilina y sus fármacos afines. En personas con anticuerpos de IgE contra la penicilina, la administración del fármaco mediante inyección puede ocasionar anafilaxia e incluso la muerte. Lo mejor es evitar la administración de un fármaco a los pacientes con antecedente de alergia a ese fármaco o a otro con relación estructural estrecha. La penicilina hace las veces de un hapteno (Apéndice I, sección A-1); es una pequeña molécula con un anillo β-lactámico muy reactivo que es decisivo para su actividad antibacteriana. Este anillo reacciona con los grupos amino en las proteínas del hospedador para formar conjugados covalentes. Cuando se ingiere o se inyecta penicilina, forma conjugados con autoproteínas y los autopéptidos modificados por la penicilina desencadenan una respuesta de T_H2 en algunos individuos.

Estas células T_H2 activan a los linfocitos B fijadores de penicilina para producir anticuerpos IgE contra el hapteno de penicilina. En consecuencia, la penicilina ejerce acción sobre el antígeno de linfocito B y modifica los autopéptidos como antígeno de la célula T. Cuando se inyecta penicilina por vía intravenosa a un individuo alérgico, las proteínas modificadas por la penicilina pueden unirse mediante enlace cruzado con las moléculas de IgE en las células cebadas de los tejidos y los basófilos de la circulación y de esta manera ocasionar anafilaxia.

Fig. 13-15. La dosis y vía de administración del alergeno determinan el tipo de reacción alérgica mediada por IgE que sobreviene. Las células cebadas se distribuyen en dos sitios anatómicos principales: las que se encuentran cerca de tejidos conjuntivos vascularizados, denominadas células cebadas del tejido conjuntivo y las que se hayan en las capas submucosas del intestino y de las vías respiratorias, denominadas células cebadas de la mucosa. En un individuo alérgico, tales células se encuentran cargadas de IgE dirigida contra alergenos específicos. La respuesta global a un alergeno depende de las células cebadas que son activadas. El alergeno en el torrente circulatorio activa a las células cebadas del tejido conjuntivo en todo el organismo, originando la liberación general de histamina y otros mediadores. La administración subcutánea de alergeno activa sólo a las células cebadas del tejido conjuntivo local, lo que lleva a una reacción inflamatoria local. El alergeno inhalado, al penetrar a través de los epitelios, activa principalmente a las células cebadas de la mucosa, ocasionando la contracción de músculo liso en las vías respiratorias inferiores; esto lleva a una broncoconstricción y a dificultad para expulsar el aire inhalado. La activación de las células cebadas de la mucosa también aumenta la secreción local de moco por las células epiteliales y produce irritación. Asimismo, el alergeno ingerido penetra a través de los epitelios intestinales, ocasionando vómito a consecuencia de la contracción del músculo liso intestinal y diarrea por la salida de líquido a través del epitelio intestinal. Los alergenos alimentarios también pueden diseminarse en la circulación sanguínea, ocasionando urticaria cuando el alergeno llega a la piel.


Células cebadas del tejido conjuntivo
Células cebadas de la mucosa
Vía de entrada del alergeno
Intravenosa: dosis elevada
Subcutánea: dosis baja
Inhalación: dosis baja
Ingestión
Células cebadas recubiertas con IgE
Capilar sanguíneo
Músculo liso bronquial
Músculo liso intestinal
Activación de la célula cebada
Aparato respiratorio
Epitelio intestinal
Liberación general de histamina, produce anafilaxia general
Liberación local del histamina, produce reacción de roncha y eritema
Rinitis alérgica (vías respiratorias superiores), causada por aumento en la producción de moco e irritación nasal. Asma (vías respiratorias inferiores) a consecuencia de contracción de músculo liso bronquial y aumento en la secreción de moco
La contracción del músculo liso intestinal induce vómito. La salida del líquido hacia el intestino ocasiona diarrea. El antígeno se difunde hacia los vasos sanguíneos y se disemina ampliamente ocasionando urticaria o anafilaxia

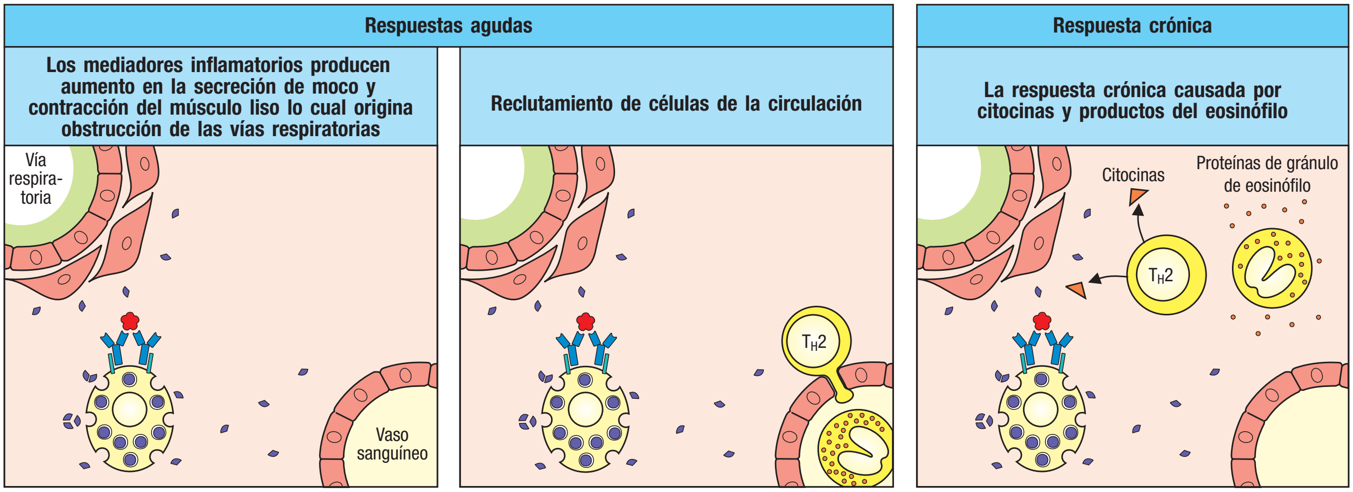
13-12 La inhalación de alergenos se acompaña de la aparición de rinitis y asma

La inhalación es la vía más común de entrada del alergeno. Muchas personas padecen alergias leves a agentes inhalados, que se manifiestan como estornudo o secreción nasal. A esto se le llama **rinitis alérgica** y es resultado de la activación de las células cebadas de la mucosa que se encuentran debajo del epitelio nasal por los alergenos como los pólenes que liberan su contenido de proteína, el cual luego puede difundirse a través de las mucosas de las vías nasales. La rinitis alérgica se caracteriza por prurito intenso y estornudos, edema local que produce obstrucción de las vías nasales, una secreción nasal que típicamente es rica en eosinófilos, e irritación de la nariz como consecuencia de la liberación de histamina. Una reacción similar a los alergenos que se encuentran en el aire y que se depositan en la conjuntiva ocular se denomina **conjuntivitis alérgica**. La rinitis y la conjuntivitis alérgicas suelen deberse a alergenos ambientales que se presentan sólo durante determinadas estaciones del año. Por ejemplo, la fiebre del heno (conocida clínicamente como rinoconjuntivitis estacional) es causada por diversos alergenos como determinados pólenes de hierbas y árboles. Los síntomas durante el verano y el otoño pueden deberse al polen de algunas plantas, como la ambrosía, o las esporas de hongos como *Alternaria*. Los alergenos perennes como la caspa de gato y los ácaros del polvo doméstico suelen ocasionar problemas alérgicos todo el año.

Asma alérgica

Un síndrome más grave es el **asma alérgica**, que es desencadenada por la activación de las células cebadas de la submucosa de las vías respiratorias distales por la presencia de alergenos (fig. 13-16). Esto al cabo de algunos segundos ocasiona constricción bronquial y un aumento en la secreción de líquido y moco, dificultando más la respiración al atrapar aire inhalado en los pulmones. Los pacientes con asma alérgica por lo general necesitan tratamiento y los ataques asmáticos pueden poner en riesgo la vida. Los mismos alergenos que producen rinitis alérgica y conjuntivitis suelen ocasionar ataques de asma. Por ejemplo, el paro respiratorio ocasionado por varios ataques de asma en el verano o en el otoño se ha relacionado con la inhalación de esporas de *Alternaria*. Una característica importante del asma es la inflamación crónica de las vías respiratorias, que se caracteriza por la presencia persistente de un mayor número de células T_H2, eosinófilos, neutrófilos y otros leucocitos (fig. 13-17). Estas células favorecen la **remodelación de las vías respiratorias**, un engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias como consecuencia de hiperplasia e hipertrofia de la capa de músculo liso y las glándulas de la mucosa, con la aparición final de fibrosis. Esta remodelación origina estenosis permanente de las vías respiratorias que se acompaña de una mayor secreción de moco y que interviene en muchas de las manifestaciones clínicas del asma. En los asmáticos crónicos, también a menudo sobreviene una **hiperreactividad general** de las vías respiratorias a estímulos no inmunitarios.

Fig. 13-16. La respuesta aguda en el asma alérgica desencadena una inflamación crónica de las vías respiratorias que es mediada por células T_H2. En individuos sensibilizados, los enlaces cruzados de IgE específica en la superficie de las células cebadas por un alergeno inhalado los estimula para que secreten mediadores inflamatorios, ocasionando un aumento en la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso bronquial e incremento en la secreción de moco. Hay afluencia de células inflamatorias, que incluyen eosinófilos y células T_H2, desde la sangre. Las células cebadas activadas y las células T_H2 secretan citocinas que aumentan la activación y desgranulación del eosinófilo, lo cual ocasiona lesión hística adicional y la entrada de mayor número de células inflamatorias. El resultado es la inflamación crónica, que puede ocasionar lesión irreversible de las vías respiratorias.


Respuestas agudas
Los mediadores inflamatorios producen aumento en la secreción de moco y contracción del músculo liso lo cual origina obstrucción de las vías respiratorias
Vía respira-toria
Vaso sanguíneo
Reclutamiento de células de la circulación
T_H2
Respuesta crónica
La respuesta crónica causada por citocinas y productos del eosinófilo
Citocinas
Proteínas de gránulo de eosinófilo
T_H2

La acción directa de las citocinas de T_H2 como son IL-9 e IL-13 en las células epiteliales de las vías respiratorias puede tener una función predominante en una de las principales manifestaciones de la enfermedad, la inducción de la metaplasia de células caliciformes, que es un aumento en la diferenciación de las células epiteliales como células caliciformes y el incremento consecutivo en la secreción de moco. Las células del epitelio pulmonar también producen en receptor de quimiocina CCR3 y por lo menos dos de los ligandos para este receptor (CCL5 y CCL11). Estas quimiocinas intensifican la respuesta de T_H2 al atraer más células T_H2 y eosinófilos a los pulmones lesionados. Los efectos directos de las citocinas de T_H2 y las quimiocinas sobre las células de músculo liso de las vías respiratorias y los fibroblastos pulmonares producen la apoptosis de las células epiteliales y la remodelación de las vías respiratorias inducida en parte por la producción de TGF-β, que tiene múltiples efectos sobre el epitelio, los cuales fluctúan desde el desencadenamiento de la apoptosis hasta la estimulación de la proliferación celular.

En los ratones que carecen de factor de transcripción T-bet se presenta una enfermedad similar al asma humana pues tal factor es necesario para la diferenciación de T_H1 (sección 8-19), y en la cual se considera que las respuestas de la célula T se dirigen a las células T_H2. Estos ratones muestran mayores concentraciones de las citocinas producidas por las células T_H2 e IL-4, IL-5 e IL-13 y presentan una inflamación de las vías respiratorias en la que intervienen linfocitos y eosinófilos (fig. 13-18). También presentan hiperreactividad de las vías respiratorias no específica a estímulos no inmunitarios, similar a la observada en el asma del ser humano. Estos cambios se presentan cuando no hay ningún estímulo inflamatorio exógeno y demuestran que, en circunstancias extremas, un desequilibrio genético hacia las respuestas de células T_H2 puede ocasionar enfermedades alérgicas. La participación de los eosinófilos en el asma parece un poco diferente en el ser humano y en los ratones. En los pacientes con asma, el número de eosinófilos guarda una relación directa con la gravedad del asma. Sin embargo, en los ratones con deficiencia de eosinófilos, el único dato compatible pertinente a la fisiopatología del asma es una reducción en la remodelación de las vías respiratorias sin reducción en la hiperreactividad de la misma.

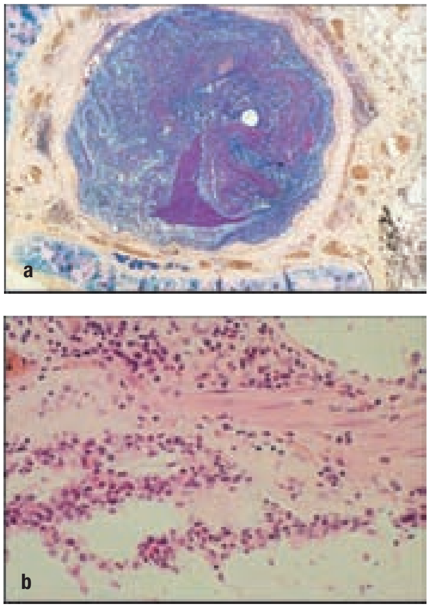


Fig. 13-17. Datos morfológicos de inflamación crónica en las vías respiratorias en un paciente asmático. El panel **a** muestra un corte a través de un bronquio de un paciente que murió a consecuencia de asma; hay obstrucción casi total de la vía respiratoria por un tapón de moco. En el panel **b**, una vista de acercamiento de la pared bronquial muestra lesión al epitelio que reviste al bronquio, acompañada de un infiltrado inflamatorio denso que incluye eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. Fotografía cortesía de T. Krausz.

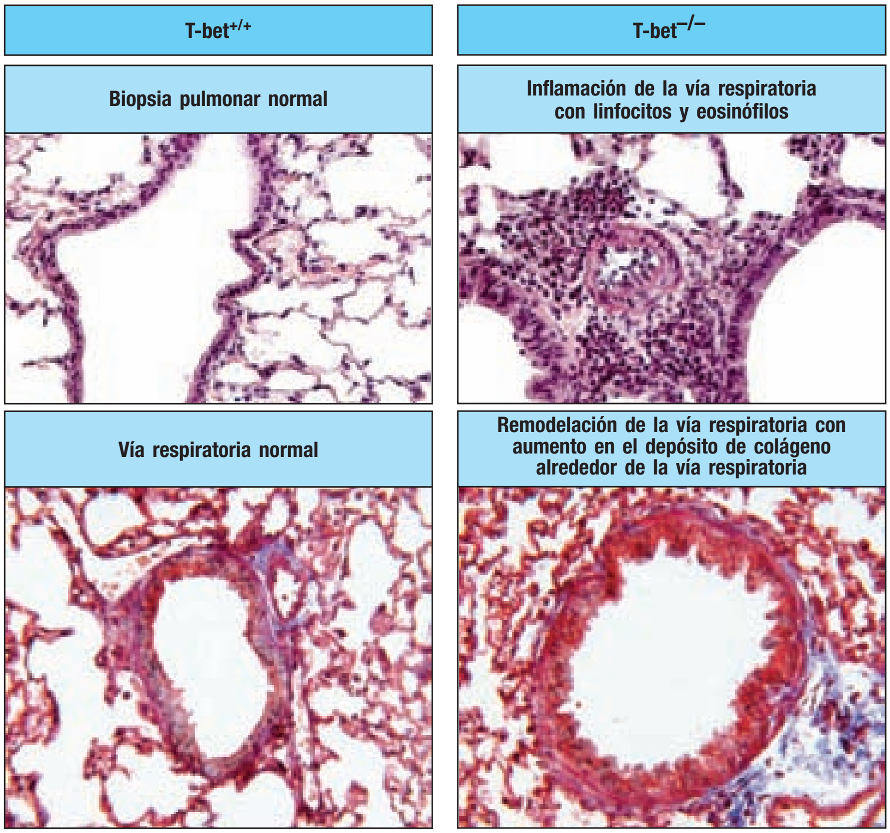

T-bet$^{+/+}$
T-bet$^{–/–}$
Biopsia pulmonar normal
Inflamación de la vía respiratoria con linfocitos y eosinófilos
Vía respiratoria normal
Remodelación de la vía respiratoria con aumento en el depósito de colágeno alrededor de la vía respiratoria

Fig. 13-18. Los ratones que carecen del factor de transcripción T-bet presentan asma y respuestas de célula T polarizadas hacia células T_H2. T-bet se une al promotor del gen que codifica IL-2 y se encuentra en las células T_H1 pero no en las T_H2. Los ratones con deleción de T-bet (T-bet –/–) de gen específico presentaron un genotipo asmatiforme espontáneo en los pulmones. Paneles de la izquierda: pulmón y vías respiratorias en ratones normales. Paneles de la derecha: los ratones con deficiencia de T-bet mostraron inflamación pulmonar, con linfocitos y eosinófilos alrededor de las vías respiratorias y vasos sanguíneos (arriba) y remodelación de las vías respiratorias con aumento de colágeno alrededor de éstas (abajo). Fotografía cortesía de L. Glimcher.

Si bien el asma alérgica al principio es desencadenada por una respuesta a un alergeno específico, la inflamación crónica subsiguiente al parecer es perpetuada aun cuando no haya una exposición al alergeno. Las vías respiratorias se vuelven característicamente hiperreactivas y estos factores además del antígeno pueden desencadenar los ataques de asma. Es característico que los asmáticos muestren una hiperreactividad a sustancias químicas irritantes del ambiente como el humo de los cigarrillos y el dióxido de sulfuro. Las infecciones respiratorias víricas o, en menor grado, bacterianas, exacerban la enfermedad al inducir a una respuesta local con predominio de las células T_H2.

13-13 La alergia cutánea se manifiesta como urticaria o como eccema crónico

Se observa la misma dicotomía entre las reacciones inmediatas y tardías en las respuestas alérgicas cutáneas. La piel forma una barrera eficaz contra la entrada de la mayor parte de los alergenos pero puede soslayarse mediante la inyección local de pequeñas cantidades de alergeno, por ejemplo, por la picadura de un insecto. La entrada del alergeno en la epidermis o en la dermis ocasiona una reacción alérgica circunscrita. La activación local de las células cebadas en la piel lleva de inmediato a un incremento local en la permeabilidad vascular, lo que produce extravasación de líquido y edema. La activación de las células cebadas también estimula la liberación de sustancias químicas a través de las terminaciones nerviosas locales mediante un reflejo de axón nervioso, lo que ocasiona la vasodilatación de los vasos sanguíneos cutáneos circundantes y produce eritema de la piel circundante. La lesión cutánea resultante se denomina una **reacción de roncha y eritema**. Alrededor de ocho horas más tarde, aparece una respuesta edematosa más generalizada y persistente en algunos individuos como una consecuencia de la respuesta de fase tardía (fig. 13-14). Una forma diseminada de la reacción de roncha y eritema se conoce como **urticaria**, aparece a veces cuando los alergenos ingeridos entran en el torrente circulatorio y llegan a la piel. La histamina liberada por las células cebadas activadas por el alergeno en la piel produce edema eritematoso extenso y pruriginoso de la piel.

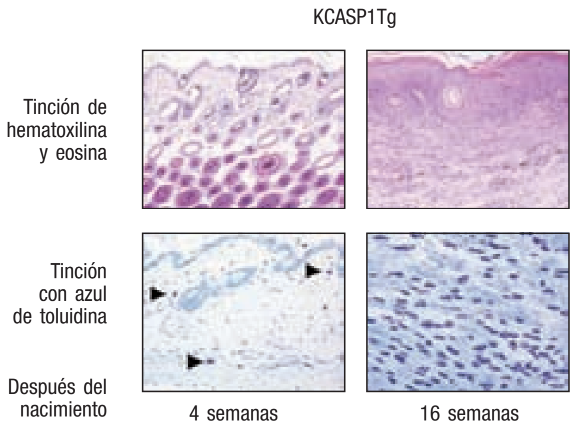
Los alergólogos aprovechan la respuesta inmediata para realizar pruebas de alergia mediante la inyección de cantidades diminutas de potenciales alergenos en la epidermis. Si bien la reacción tras la inyección intraepidérmica del antígeno suele ser muy circunscrita, hay un pequeño riesgo de desencadenar una anafilaxia generalizada. Otra prueba estándar para la alergia consiste en medir las concentraciones de anticuerpo IgE específico para un alergeno concreto mediante un análisis ELISA (Apéndice I, sección A-6).

La urticaria aguda suele ser ocasionada por alergenos, pero no se comprenden bien las causas de la urticaria crónica, en la cual las lesiones cutáneas puede recidivar por periodos prolongados. Es probable que hasta un tercio de los casos de urticaria crónica sean causados por autoanticuerpos contra la cadena α de FcεRI y por tanto se deban a una autoinmunidad. Esto es un ejemplo de una reacción de hipersensibilidad de tipo II (fig. 13-1) en la cual un autoanticuerpo contra un receptor celular desencadena activación celular, en este caso, produciendo una desgranulación de las células cebadas con urticaria consecutiva.

Dermatitis atópica

A veces se observa una respuesta inflamatoria más prolongada en la piel, muy a menudo en niños atópicos. Éstos presentan un exantema cutáneo persistente denominado **eccema o dermatitis atópica** a consecuencia de una respuesta inflamatoria crónica con características de remodelación del tejido y fibrosis similares a las que se observan en las paredes bronquiales de los pacientes asmáticos. Si bien la alergia suele considerarse únicamente en el contexto de un fenotipo de célula T_H2, en la enfermedad humana (por contraposición a los modelos murinos) las citocinas de las células T_H1 y de las de las células T_H2 pueden contribuir a la inmunopatogenia. La dermatitis atópica constituye un ejemplo excelente de esto. Alrededor de un tercio de los pacientes muestran elevación mínima, en el mejor de los casos, de IgE en sus sueros, y la aparición de células T_H1 se observa preferentemente en las lesiones de los pacientes con dermatitis atópica y un antecedente persistente de la enfermedad.

Las respuestas inmunitarias innatas a consecuencia de la activación de los TLR por productos microbianos pueden exacerbar la dermatitis atópica. La acti-


KCASP1Tg
Tinción de hematoxilina y eosina
Tinción con azul de toluidina
Después del nacimiento
4 semanas
16 semanas

Genotipos	Dermatitis	IgE	Células cebadas
Tipo silvestre	—	Control	Control
KCASP1Tg	+++	+++	+++
Stat6$^{-/-}$KCASP1Tg	+++	ND	+
IL-18$^{-/-}$KCASP1Tg		+	Control
KIL-18Tg	+++*	+++	**+++**

*El inicio es tardío

Fig. 13-19. La deficiencia de IL-18 evita el desarrollo de dermatitis atópica en ratones susceptibles. Los ratones KCASP1Tg sobreexpresan la enzima caspasa-1 en sus queratinocitos y presentan un trastorno similar a la dermatitis atópica. Panel de la izquierda: en cortes de la piel teñidos con hematoxilina y eosina (HE) (hilera de arriba), las lesiones se caracterizan por hiperqueratosis e infiltración densa con leucocitos y linfocitos. Cuando se tiñen con azul de toluidina (fila de abajo), puede verse una acumulación densa de células cebadas. Las células que se tiñen de color púrpura oscuro son células cebadas. Se encuentra mucho mayor cantidad de éstas (indicadas por las flechas) en la lesión a las 16 semanas en comparación con la observada a las cuatro semanas. Panel de la derecha: los ratones KCASP1Tg deficientes en STAT6 tienen concentraciones séricas de IgE por debajo de concentraciones detectables, pero de todas maneras experimentan los mismos cambios en la piel, en tanto que los ratones KCASP1Tg deficientes en IL-18 no padecen dermatitis. Esto indica que las citocinas de las células T_H2 no son importantes en este modelo. Los ratones KIL-18Tg, que sobreexpresan IL-18 madura en sus queratinocitos, muestran los mismos síntomas que los ratones KCASP1Tg, excepto por el retardo en el inicio de la enfermedad. Ratones transgénicos con caspasa específica de queratinocito, KCASP1Tg; ratones transgénicos con IL-18 madura específica de queratinocito KIL-18Tg; ND, no detectable. Fotografías cortesía de Tsutsui, H., *et al.*: *Immunol. Rev.* 2004, 202:115-138.

vación de estos receptores por lo general inicia una respuesta de célula T_H1 al estimular la producción de IL-12 e IL-18.

Una situación experimental en la cual se producen en exceso estas citocinas ocurre en los ratones mutantes que sobreexpresan la enzima caspasa-1 específicamente en sus queratinocitos (KCASP1Tg). Estos ratones nacen sanos pero presentan cambios cutáneos similares a la dermatitis atópica humana y comienzan con rascaduras frecuentes alrededor de las ocho a 10 semanas después del nacimiento. Las concentraciones séricas de IgE e IgG también comienzan a aumentar en ese tiempo. La sobreexpresión de caspasa-1 origina una mayor apoptosis de queratinocitos, pero también mayores concentraciones de IL-1 e IL-18, en virtud de que es necesaria la caspasa-1 para activar estas citocinas. A medida que crecen los ratones, las lesiones cutáneas se expanden y la enfermedad se torna más grave. Sin embargo, los ratones son completamente protegidos contra la presentación del trastorno cuando se vuelven más deficientes en IL-18 y por tanto no desarrollan una potente respuesta de células T_H1. No son protegidos cuando se vuelven deficientes en STAT6, lo que lleva a una falta de respuesta de célula T_H2 (fig. 13-19). A este tipo de alergia se le ha clasificado como **alergia de tipo innato**, en contraste con la alergia clásica dependiente de las células T_H2.

Sin embargo, las respuestas de las células T_H2 son importantes en la dermatitis atópica natural y de manera indirecta desencadenan la exacerbación de la enfermedad al volver al individuo más susceptible a determinadas infecciones. Por ejemplo, las personas con dermatitis atópica son más susceptibles a la inflamación cutánea después de la vacunación con el virus de la vacuna. El aumento en la susceptibilidad es resultado de la diseminación del virus de la vacuna a consecuencia de las acciones de las citocinas de las células T_H2 IL-4 e IL-13. La respuesta de las células T_H2 también inhibe la producción del péptido antimicrobiano cathelicidina, que normalmente se genera como resultado de la estimulación de los receptores TLR-3. En consecuencia, se podría vislumbrar un ciclo vicioso de infección que desencadena dermatitis atópica y que produce una mayor susceptibilidad a la infección adicional.

13-14 La alergia a los alimentos produce reacciones generales y síntomas circunscritos al intestino

La alergia a los alimentos genuina afecta a casi 1 a 4% de las poblaciones estadounidenses y europeas, si bien las intolerancias y aversiones a los alimentos son ubicuas y a menudo quien las padece las designa erróneamente como “alergias”. Alrededor de una cuarta parte de los casos verdaderos de alergia a los alimentos en Estados Unidos y en Europa se deben a alergias a los cacahuates, la cual está aumentando en frecuencia (triplicándose en los últimos cinco años). La alergia a los alimentos produce alrededor de 30 000 reacciones anafilácticas cada año en Estados Unidos, lo que incluye 200 defunciones. Esto es un problema de salud pública importante, sobre todo a nivel escolar, donde los niños inadvertidamente pueden estar expuestos a cacahuates, que se encuentran en muchos alimentos diferentes.

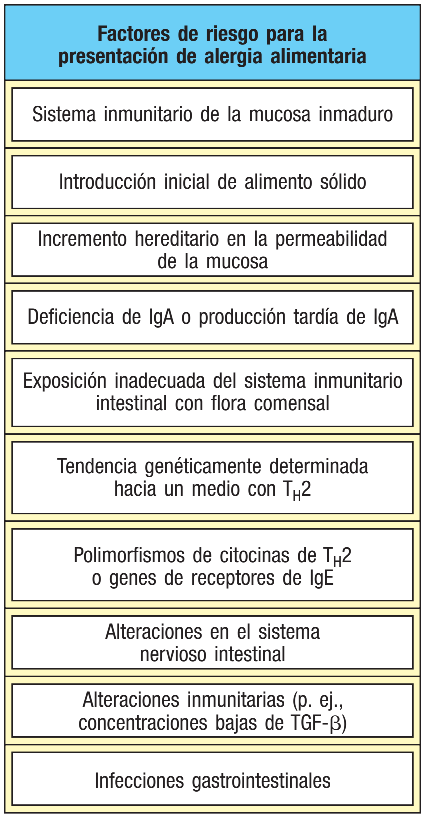

Factores de riesgo para la presentación de alergia alimentaria
Sistema inmunitario de la mucosa inmaduro
Introducción inicial de alimento sólido
Incremento hereditario en la permeabilidad de la mucosa
Deficiencia de IgA o producción tardía de IgA
Exposición inadecuada del sistema inmunitario intestinal con flora comensal
Tendencia genéticamente determinada hacia un medio con T_H2
Polimorfismos de citocinas de T_H2 o genes de receptores de IgE
Alteraciones en el sistema nervioso intestinal
Alteraciones inmunitarias (p. ej., concentraciones bajas de TGF-β)
Infecciones gastrointestinales

Fig. 13-20. Factores de riesgo para la presentación de alergia a los alimentos.

En la figura 13-20 se ilustran los factores de riesgo para la presentación de la alergia alimentaria.

Una de las manifestaciones características de los alergenos alimentarios es un alto grado de resistencia a la digestión por la toxina presente en el estómago. Esto les permite llegar a la superficie mucosa del intestino delgado en la forma de alergenos intactos. Cuando se consume un alergeno, se observan dos tipos de reacciones alérgicas. La activación de las células cebadas de la mucosa relacionadas con el tubo digestivo conduce a la pérdida de líquido transepitelial y a la contracción de músculo liso, ocasionando diarrea y vómito. Por razones que no están bien dilucidadas, las células cebadas de tejido conjuntivo en la dermis y en los tejidos subcutáneos también pueden ser activadas tras la ingestión de un alergeno, supuestamente por un alergeno que se ha absorbido hacia el torrente circulatorio, y esto ocasiona urticaria. La urticaria es una reacción común cuando se administra penicilina por vía oral a un paciente que ya tiene anticuerpos de IgE específicos para la penicilina. La ingestión de alergenos alimentarios también desencadena la aparición de asma y de anafilaxia generalizada, que se acompaña de colapso cardiovascular. Determinados alimentos, entre ellos los más importantes cacahuates, nueces y mariscos, se interrelacionan sobre todo con este tipo de respuesta potencialmente letal. La alergia a los alimentos puede ser mediada por IgE, como en el caso del asma o de la anafilaxia general, o no mediada por IgE. Un ejemplo importante de lo último es la enfermedad celiaca.

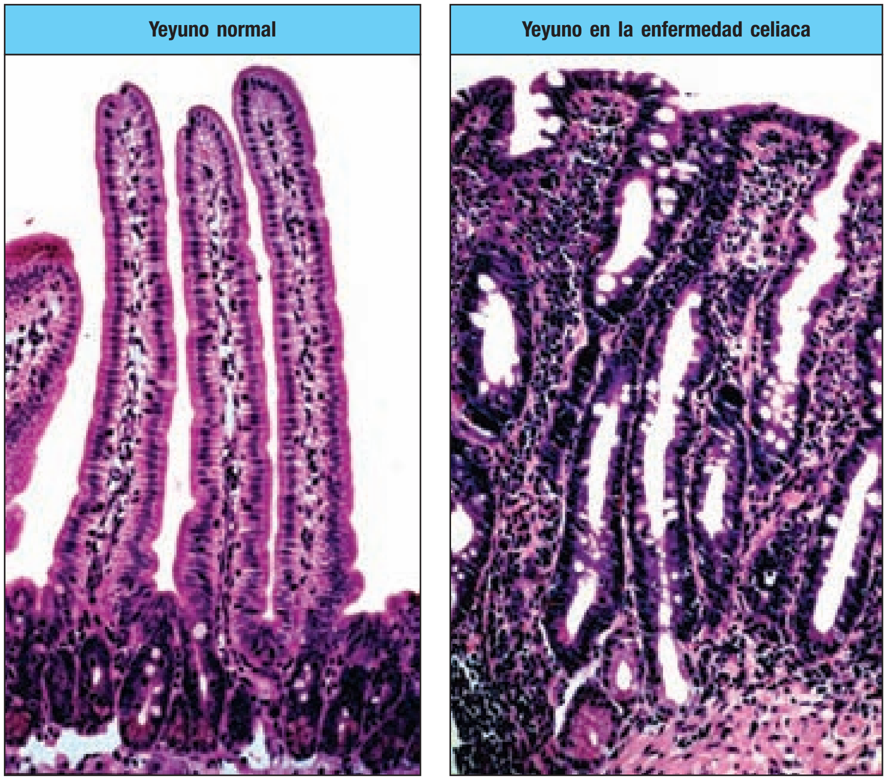
13-15 La enfermedad celiaca es un modelo de inmunopatología específica de antígeno

La **enfermedad celiaca** es un trastorno crónico de la parte alta del intestino delgado ocasionado por una respuesta inmunitaria dirigida al gluten, un complejo de proteínas presentes en el trigo, la avena y la cebada. Eliminar el gluten de la alimentación restablece la función intestinal normal pero debe evitarse su consumo de por vida. La anatomía patológica de esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de las vellosidades digitiformes delgadas formadas por el epitelio intestinal (trastorno denominado atrofia vellosa), aunado a un aumento en el tamaño de los sitios en los cuales las células epiteliales son renovadas (hiperplasia de las criptas) (fig. 13-21). Estos cambios patológicos ocasionan la pérdida de células epiteliales maduras que cubren las vellosidades y que normalmente absorben y digieren alimento, y se acompañan de inflamación grave de la pared intestinal, con un aumento en las cifras de células T, macrófagos y células plasmáticas en la *lamina propria* así como un incremento en el número de linfocitos que se hallan en la capa epitelial. Al parecer el gluten es la única proteína alimentaria que provoca inflamación intestinal de esta manera, una propiedad que refleja la capacidad del gluten para estimular la inmunidad específica e innata en individuos con susceptibilidad genética.

Enfermedad celiaca

La enfermedad celiaca muestra predisposición genética extremadamente intensa y más de 95% de los pacientes que expresan el alelo de MHC de clase II HLA-DQ2, y hay una concordancia de 80% en gemelos monocigóticos (es decir, si un gemelo la presenta, hay una probabilidad de 80% que el otro la presente), pero sólo una concordancia de 10% en gemelos dicigóticos. No obstante, la mayor parte de los individuos que expresan HLA-DQ2 no presentan enfermedad celiaca pese a la presencia casi general del gluten en la alimentación de tipo occidental. Por consiguiente, seguramente otros factores genéticos contribuyen de manera importante a la susceptibilidad.

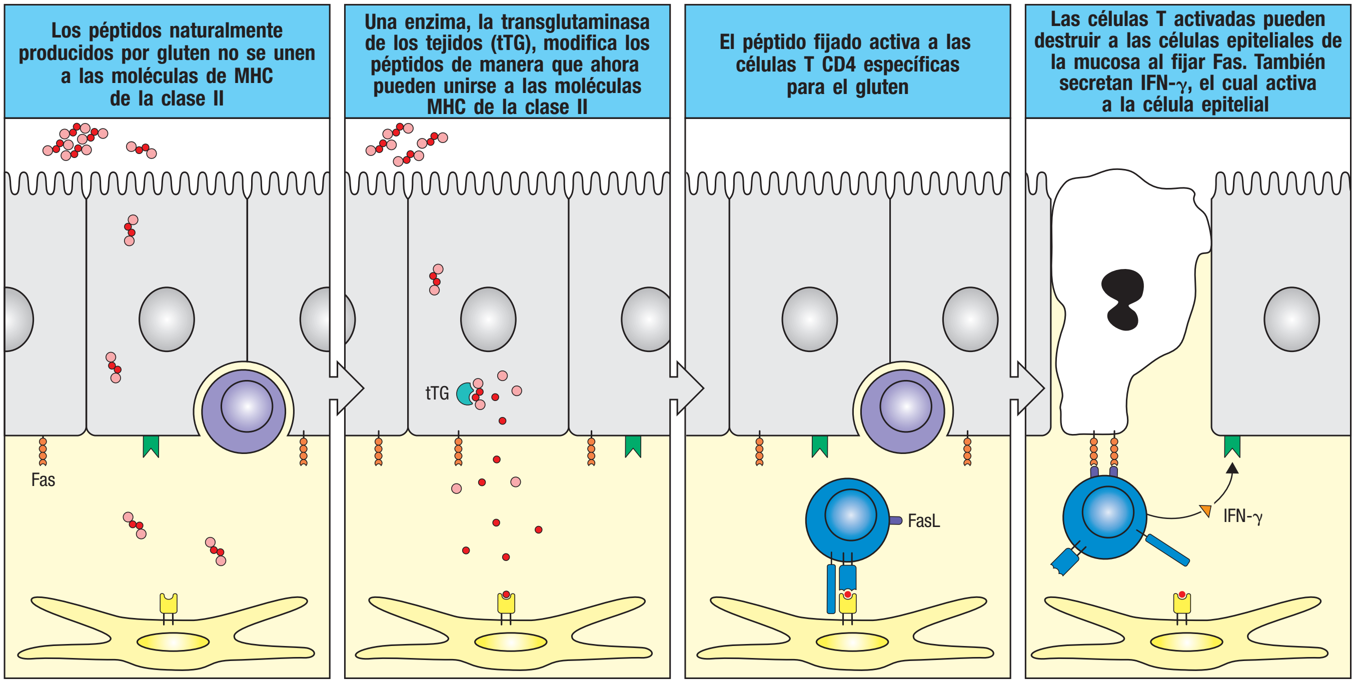
La mayor parte de las pruebas indican que la enfermedad celiaca exige la sensibilización anómala de las células T CD4 productores de IFN-γ por los péptidos antigénicos presentes en la gliadina α, una de las principales proteínas en el gluten. En general se acepta que sólo un número limitado de péptidos puede desencadenar una respuesta inmunitaria que lleva a la enfermedad celiaca. Es probable que esto se deba a la estructura infrecuente del surco de fijación de péptido de la molécula de HLA-DQ2. El paso fundamental en el reconocimiento inmunitario de la gliadina α es la desamidación de sus péptidos por la enzima transglutaminasa de los tejidos (tTG), que convierte algunos residuos de glutamina en


Yeyuno normal

Yeyuno en la enfermedad celiaca

Fig. 13-21. Características anatomopatológicas de la enfermedad celiaca. Izquierda: la superficie del intestino delgado normal está plegada en vellosidades digitiformes, que proporcionan una superficie extensa para la absorción de nutrimentos. Derecha: la respuesta inmunitaria local contra la proteína alimentaria gliadina α provoca la destrucción de las vellosidades. Al mismo tiempo, hay un alargamiento y una mayor actividad mitótica en las criptas subyacentes donde se producen nuevas células epiteliales. Asimismo, hay un infiltrado inflamatorio notable en la mucosa intestinal, con aumento en el número de linfocitos en la capa epitelial y acumulación de células T CD4, células plasmáticas y macrófagos en la capa más profunda, la *lamina propria*. Dado que las vellosidades contienen todas las células epiteliales maduras que digieren y absorben partículas alimenticias, su pérdida causa absorción deficiente potencialmente letal y diarrea. Fotografías cortesía de Allan Mowat.

ácido glutámico de carga negativa. Sólo los péptidos que contienen residuos de carga negativa en determinadas posiciones se unen intensamente a HLA-DQ2 y por consiguiente la reacción de transaminación favorece la formación de complejos de péptido:HLA-DQ2, que pueden activar a las células T CD4 dirigidos a antígenos específicos (fig. 13-22). Múltiples epítopos peptídicos pueden generarse a partir de la gliadina. Las células T CD4 específicas para gliadina se acumulan en la *lamina propria* y producen IFN-γ, una citocina que desencadena inflamación intestinal.


Los péptidos naturalmente producidos por gluten no se unen a las moléculas de MHC de la clase II

Una enzima, la transglutaminasa de los tejidos (tTG), modifica los péptidos de manera que ahora pueden unirse a las moléculas MHC de la clase II

El péptido fijado activa a las células T CD4 específicas para el gluten

Las células T activadas pueden destruir a las células epiteliales de la mucosa al fijar Fas. También secretan IFN-γ, el cual activa a la célula epitelial

Fig. 13-22. Base molecular del reconocimiento inmunitario del gluten en la enfermedad celiaca. Después de la digestión del gluten por las enzimas digestivas intestinales, la desamidación de epítopos por la transglutaminasa de los tejidos lleva a la unión a las moléculas HLA-DQ y a la sensibilización del sistema inmunitario.

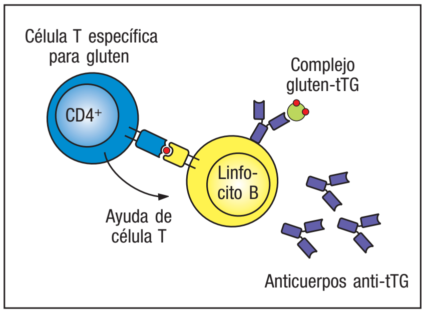


Fig. 13-23. Hipótesis para explicar la producción de anticuerpo contra la transglutaminasa de los tejidos (tTG) en ausencia de células T específicas para tTG en pacientes con enfermedad celiaca. Los linfocitos B reactivos a tTG ingieren mediante endocitosis complejos de gluten-tTG y presentan péptidos de gluten a las células T específicas para gluten. Las células T estimuladas pueden ahora cooperar con estos linfocitos B, los cuales producen autoanticuerpos contra tTG.

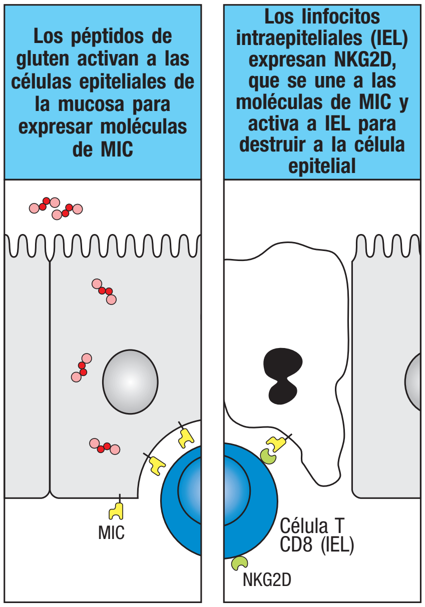

Los péptidos de gluten activan a las células epiteliales de la mucosa para expresar moléculas de MIC
MIC
Los linfocitos intraepiteliales (IEL) expresan NKG2D, que se une a las moléculas de MIC y activa a IEL para destruir a la célula epitelial
Célula T CD8 (IEL)
NKG2D

Fig. 13-24. Activación de células T citotóxicas con sistema inmunitario innato en la enfermedad celiaca. Los péptidos de gluten pueden inducir a la expresión de las moléculas de MHC de la clase Ib MIC-A y MIC-B en las células del epitelio intestinal. Los linfocitos intraepiteliales (IEL), muchos de los cuales son células T CD8 citotóxicas, reconocen estas proteínas a través del receptor NKG2D, el cual activa a los IEL para destruir las células portadoras de MIC, lo que lleva a destrucción del epitelio intestinal.

La enfermedad celiaca depende por completo de la presencia de un antígeno extraño (gluten) y no está relacionada con ninguna respuesta inmunitaria específica contra los antígenos en el tejido (el epitelio intestinal) que se lesiona durante la respuesta inmunitaria. Por tanto, no se considera una enfermedad autoinmunitaria. No obstante, los autoanticuerpos contra la transglutaminasa de los tejidos se encuentran en todos los pacientes con enfermedad celiaca; de hecho, la presencia de anticuerpos IgA en el suero contra esta enzima se utiliza como una prueba sencilla y específica de la enfermedad. Resulta interesante que no se haya encontrado ninguna célula T específica de tTG y se ha propuesto que las células T reactivas al gluten cooperan con los linfocitos B reactivos a la transaminasa de los tejidos. En apoyo a esta hipótesis, el gluten puede formar complejos con la enzima y por tanto podría ser captado por las células B reactivas a tTG (fig. 13-23). No hay pruebas de que estos autoanticuerpos contribuyan a la lesión de los tejidos.

Las respuestas crónicas de la célula T contra las proteínas alimentarias normalmente se evitan por la aparición de tolerancia oral (sección 11-13). No se sabe porqué esto se altera en pacientes con enfermedad celiaca. Las propiedades de las moléculas de HLA-DQ2 explican en parte la situación, pero debe haber otros factores en virtud de que la mayor parte de los individuos positivos para HLA-DQ2 no presentan enfermedad celiaca y las elevadas tasas de concordancia en gemelos monocigóticos indican que intervienen otros factores genéticos. Los polimorfismos en el gen para CTL-4 o en otros genes inmunorreguladores pueden estar interrelacionados con la susceptibilidad. También podría haber diferencias en la forma en que los individuos digieren gliadina en el intestino, de manera que diferentes cantidades sobreviven para la desamidación y la presentación a las células T.

La proteína de gluten también parece tener algunas propiedades que contribuyen a la patogenia. De la misma manera que su resistencia relativa a la digestión, cada vez hay más pruebas de que algunos péptidos derivados de la gliadina estimulan al sistema inmunitario innato induciendo a la liberación de IL-15 por las células epiteliales intestinales. Este proceso no es específico de antígeno y entraña péptidos que no pueden ser ligados por las moléculas de HLA-DQ2 ni reconocidos por las células T CD4. La liberación de IL-15 lleva a la activación de células dendríticas en la *lamina propria* así como a la regulación por incremento de la expresión de MIC-A por las células epiteliales. Las células T CD8 en el epitelio de la mucosa pueden ser activados a través de sus receptores de NKG2D, los cuales reconocen MIC-A, y pueden destruir células epiteliales que expresan MIC-A a través de estos mismos receptores de NKG2D (fig. 13-24). El desencadenamiento de estas respuestas inmunitarias innatas mediante la gliadina α puede producir cierta lesión intestinal por sí misma y también inducir a alguno de los fenómenos coestimuladores necesarios para iniciar una respuesta de célula T CD4 específico de antígeno a otras partes de la molécula de gliadina α. La capacidad del gluten para estimular las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas puede entonces explicar su singular capacidad para desencadenar enfermedad celiaca.

13-16 La alergia puede tratarse inhibiendo la producción de IgE o las vías efectoras activadas por el enlace cruzado de IgE de la superficie celular

Los fármacos actuales que se utilizan en las enfermedades alérgicas tratan sólo los síntomas, como en el caso de los antihistamínicos, o bien son inmunodepresores generales como los corticoesteroides utilizados para el tratamiento a largo plazo del asma y otras enfermedades alérgicas crónicas. En gran parte son paliativos, más que curativos, a menudo deben tomarse de por vida y en consecuencia conllevan una amplia gama de efectos secundarios, los cuales se describirán en el capítulo 15. Las reacciones anafilácticas se tratan con adrenalina, que estimula la formación de nuevas uniones desmosómicas endoteliales, favorece la relajación del músculo liso bronquial contraído y también estimulan al corazón. Los broncodilatadores inhalados que actúan sobre los receptores adrenérgicos β para relajar el músculo contraído se utilizan para aliviar los ataques de asma aguda. Los antihistamínicos que bloquean a los receptores H_1 de histamina disminuyen la urticaria que se presenta tras la liberación de histamina por las células cebadas y los basófilos. Algunos de los receptores H_1 relevantes son los que se encuentran en los vasos sanguíneos que producen un aumento en la permeabilidad de la pared vascular y los que se encuentran en las fibras nerviosas desmielinizadas que se considera sirven de mediación de la sensación pruriginosa. En las enfermedades alérgicas crónicas es muy importante tratar y prevenir la lesión inflamatoria crónica en los tejidos. Se utilizan corticoesteroides tópicos o generales (sección 15-1) para mitigar los cambios inflamatorios crónicos observados en el asma, la rinitis y el eccema. Sin embargo, lo que en realidad se necesita es un medio para regular la respuesta de células T a antígenos peptídicos alergénicos.

En la figura 13-25 se presentan algunos de los métodos más nuevos para el tratamiento y la prevención de la alergia que emplean este mecanismo. Suelen utilizarse dos tratamientos en la práctica; uno es la **desensibilización** o **inmunoterapia de alergeno específico** y el otro es el bloqueo de las vías efectoras. Asimismo, todavía existen diversos métodos que se encuentran en etapa experimental. En la desensibilización el objetivo es restablecer la tolerancia al alergeno reduciendo su tendencia a inducir la producción de IgE. La clave de este tratamiento al parecer es la inducción a la actividad de las células T reguladoras para que secreten IL-10, TGF-β o ambos, los cuales desvían la respuesta alejándola de la IgE (sección 13-3). Los criadores de abejas expuestos a múltiples picaduras a menudo tienen una protección natural contra las reacciones alérgicas graves como la anafilaxia a través de un mecanismo que incluye a las células T secretoras de IL-10. Asimismo, la inmunoterapia con alergenos específicos para la corrección de la hipersensibilidad al veneno de insectos y alergenos que se encuentran en el aire desencadena una mayor producción de IL-10 y en algunos casos TGF-β, así como la inducción de isotipos de IgG, sobre todo IgG4, un isotipo favorecido selectivamente por la IL-10. Los pacientes son desensibilizados mediante la inyección de dosis gradualmente mayores de alergeno, comenzando con cantidades pequeñísimas, un programa de inyección que disminuye la respuesta en la que predomina IgE. De hecho, la inmunoterapia mediante inyección de alergeno parece regular por decremento la hipersensibilidad favorecida por las células T_H1 y T_H2, lo cual es congruente con su supuesta inducción de la actividad de las células T reguladoras. Pruebas recientes demuestran que la desensibilización también conlleva una reducción en el número de células inflamatorias de fase tardía en el sitio de la reacción alérgica. Una potencial complicación del método de desensibilización es

Paso diana	Mecanismo de tratamiento	Método específico
Activación del T_H2	Induce a las células T reguladoras	Inyección de antígeno específico o de péptidos Administración de citocinas, por ejemplo, IFN-γ, IL-10, IL-12, TGF-β Uso de potenciadores como oligodesoxinucleótidos de CpG para estimular la respuesta de células T_H1
Activación del linfocito B para producir IgE	Bloquea la estimulación concomitante Inhibe a las citocinas de células T_H2	Inhiben CD40L Inhibe IL-4 o IL-3
Activación de la célula cebada	Inhibe los efectos de la unión de IgE a la célula cebada	Bloqueo del receptor IgE
Acción mediadora	Inhibe los efectos de los mediadores en los receptores específicos Inhibe la síntesis de mediadores específicos	Fármacos antihistamínicos Inhibidores de la lipooxigenasa
Inflamación dependiente de eosinófilo	Bloquea los receptores de citocinas y quimiocinas que median el reclutamiento y la activación del eosinófilo	Inhiben IL-5 Bloquea CCR3

Fig. 13-25. Métodos de tratamiento de la alergia. Se muestran los posibles métodos para inhibir las reacciones alérgicas. Dos enfoques se utilizan en forma clínica con regularidad. El primero es la inyección de antígeno específico en esquemas para desensibilización, que se considera restauran la tolerancia al alergeno, tal vez a través de la producción de células T reguladoras. El segundo método clínicamente útil es el empleo de inhibidores específicos para bloquear la síntesis o los efectos de los mediadores inflamatorios producidos por las células cebadas.

el riesgo de provocar reacciones alérgicas mediadas por IgE. Esta estrategia no siempre da resultado, por ejemplo, en el tratamiento de reacciones graves contra alergenos alimentarios como la alergia al cacahuate.

Un enfoque alternativo, y todavía en fase experimental, para la desensibilización es la vacunación con péptidos derivados de alergenos comunes. Este procedimiento induce anergia de célula T (sección 8-15), lo que se relaciona con múltiples cambios en el fenotipo de célula T e influye en la producción de IL-10 y la regulación por incremento de la proteína de superficie celular CD5. Las respuestas mediadas por IgG no son inducidas por los péptidos en virtud de que la IgE, a diferencia de las células T, puede reconocer únicamente al antígeno intacto. Una dificultad con este enfoque es que la respuesta del individuo a los péptidos está restringida por sus alelos de MHC de clase II; por tanto, los pacientes con diferentes moléculas de MHC de la clase II responden a diferentes péptidos derivados de alergeno. Una posible solución es el uso de péptidos que contienen secuencias breves con múltiples motivos de fijación de MHC con superposición que proporcionan protección a la mayor parte de la población.

Otro método de vacunación que muestra perspectivas favorables en los modelos experimentales de alergia es el empleo de oligodesoxinucleótidos ricos en secuencias de CpG no metiladas como potenciadores para los esquemas de desensibilización. Estos oligonucleótidos mimetizan a los motivos CpG en el DNA bacteriano y favorecen respuestas intensas de T_H1, tal vez a través de la estimulación de TLR-9 en las células dendríticas (sección 8-7). En el apéndice I, sección A-4 se describe el mecanismo de acción de los potenciadotes.

Las vías de señalización que intensifican la respuesta de IgE en las enfermedades alérgicas también son posibles objetivos terapéuticos. Sería de esperar que los inhibidores de IL-4, IL-5 e IL-13 redujeran las respuestas de IgE, pero la redundancia entre algunas de las actividades de estas citocinas podría dificultar la implementación práctica de este enfoque. Un segundo método para manipular la respuesta consiste en administrar citocinas que favorecen las respuestas de tipo T_H1. Se ha demostrado que IFN-γ, IFN-α e IL-12 reducen la síntesis de IgE estimulada por IL-4 *in vitro* y que IFN-γ e IFN-α disminuyen la síntesis de IgE *in vivo.* La administración de IL-12 a los pacientes con asma alérgica leve produjo una reducción en el número de eosinófilos en la sangre y en el esputo pero no tuvo ningún efecto sobre las respuestas de fase inmediata o tardía al alergeno inhalado. El tratamiento con IL-12 se acompañó de síntomas seudogripales muy intensos en la mayor parte de los pacientes, lo cual probablemente limita su utilidad terapéutica.

Un objetivo terapéutico podría ser el receptor de IgE de gran afinidad. Un competidor eficaz para IgE en este receptor podría prevenir la unión de IgE a las superficies de las células cebadas, basófilos y eosinófilos. Se han realizado estudios clínicos de un anticuerpo monoclonal murino humanizado contra IgE llamado omalizumab, que se une a la porción de IgE que liga el receptor de IgE de gran afinidad. Dado que IgE se encuentra en el plasma en bajas concentraciones fue posible administrar un exceso molar considerable de omalizumab que produjo una disminución en las concentraciones de IgE de más de 95%. Esto se acompañó de una regulación por decremento de las cifras de receptores de IgE de gran afinidad sobre los basófilos y células cebadas. Este anticuerpo bloqueó las respuestas inmediatas y tardías al alergeno experimentalmente inhalado. Los pacientes con asma y rinitis alérgica que recibieron omalizumab en estudios clínicos tuvieron menos exacerbaciones que los que recibieron el placebo y pudieron reducir su empleo de corticoesteroides. La eficacia de este agente, que ha llevado a su autorización para utilizarse en el tratamiento de los pacientes asmáticos, proporciona una demostración clara de la importancia de la IgE en las enfermedades alérgicas atópicas. Elegir como objetivo el receptor inhibidor FcγRIIb es un nuevo tratamiento potencial de la alergia a la caspa del gato. Una proteína de fusión quimérica que consta de Fcγ humana y el alergeno del gato Fel d 1 bloqueó la reacción cutánea en un modelo murino de alergia al gato e inhibió la liberación de mediadores inflamatorios por los basófilos. Esta inhibición es específica para el alergeno.

Otro enfoque terapéutico sería bloquear el reclutamiento de eosinófilos a los sitios de inflamación alérgica. El receptor de eotaxina CCR3 es un objetivo potencial en este contexto. La producción de eosinófilos en médula ósea y su salida hacia la circulación también podría reducirse mediante el bloqueo de la acción de IL-5. No obstante, los estudios en los que se ha utilizado el tratamiento contra IL-5 no han sido alentadores; los anticuerpos contra IL-5 redujeron las cifras de eosinófilos en sangre y esputo pero no alteró las respuestas de fase inmediata y tardía al alergeno inhalado ni la hiperreactividad de las vías respiratorias a la histamina.

Resumen

La respuesta alérgica a antígenos inocuos refleja los aspectos fisiopatológicos de una respuesta inmunitaria defensiva cuya función es proteger contra los parásitos helmintos. Es desencadenada por la unión de antígenos a anticuerpos IgE unidos al receptor de IgE de gran afinidad FcεRI en las células cebadas. Las células cebadas tienen una distribución estratégica por debajo de las mucosas del cuerpo y del tejido conjuntivo. El antígeno que forma enlaces cruzados con IgE en su superficie hace que liberen gran cantidad de mediadores inflamatorios. La inflamación resultante puede dividirse en fenómenos iniciales, caracterizados por mediadores de vida breve como la histamina, y fenómenos tardíos en los que participan leucotrienos, citocinas y quimiocinas, los cuales reclutan y activan eosinófilos y basófilos. La fase tardía de esta respuesta puede evolucionar hacia la inflamación crónica, caracterizada por la presencia de células T efectores y eosinófilos, que se ve muy claramente en el asma alérgica crónica.

Enfermedades por hipersensibilidad

En esta parte del capítulo se abordarán las respuestas inmunitarias en las que participan anticuerpos IgG o células T específicas que ocasionan reacciones de hipersensibilidad adversas. Si bien estas ramas efectoras de la respuesta inmunitaria normalmente participan en la inmunidad protectora contra la infección, en ocasiones reaccionan con antígenos no infecciosos para producir reacciones de hipersensibilidad agudas o crónicas. Si bien los mecanismos que inician las diversas formas de hipersensibilidad son diferentes, gran parte de la anatomía patológica se debe a los mismos mecanismos inmunitarios efectores. También se considera aquí una categoría de hipersensibilidad recién identificada, en la cual determinadas variantes de los genes que regulan las respuestas inflamatorias desencadenan inflamación inadecuada, lo que origina enfermedad grave.

13-17 Antígenos inocuos pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo II en individuos susceptibles al unirse a las superficies de las células sanguíneas en la circulación

La destrucción de los eritrocitos mediada por anticuerpos (anemia hemolítica) o plaquetas (trombocitopenia) puede ser ocasionada por algunos fármacos, entre ellos los antibióticos penicilina y cefalosporina. Estos son ejemplos de las **reacciones de hipersensibilidad de tipo II** en las que el fármaco se une a la superficie celular y sirve de objetivo para los anticuerpos IgG contra el fármaco que ocasionan destrucción de la célula (fig. 13-1). Los anticuerpos contra fármaco son elaborados sólo en una minoría de las personas y no se ha esclarecido porqué estos individuos los sintetizan. El anticuerpo unido a la célula desencadena la depuración de la célula de la circulación, predominantemente por los macrófagos hísticos en el bazo, el cual porta receptores Fcγ.

13-18 Las enfermedades generales causadas por la formación de complejos inmunitarios pueden presentarse tras la administración de grandes cantidades de antígenos mal catabolizados

Las **reacciones de hipersensibilidad de tipo III** pueden originarse con antígenos solubles (fig. 13-1). La anatomía patológica es causada por el depósito de agregados de antígeno:anticuerpo, o **complejos inmunitarios**, en tejidos y sitios específicos.

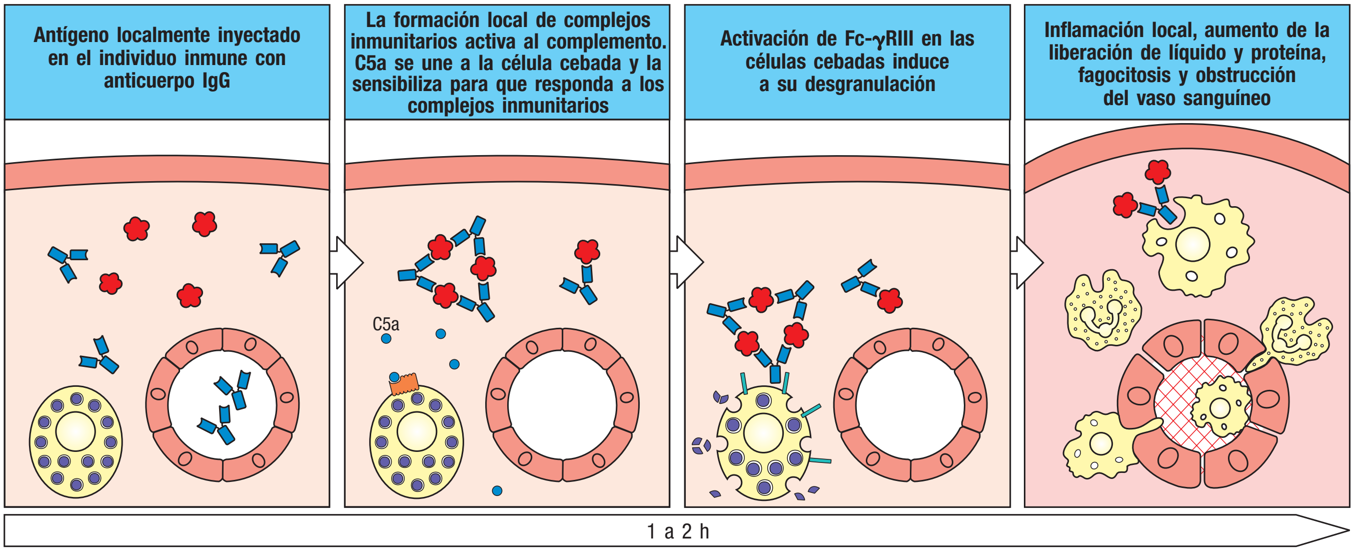
Enfermedad del suero provocada por fármacos

Los complejos inmunitarios son generados en todas las respuestas de anticuerpo, pero su potencial patógeno está determinado, en parte, por su tamaño, cantidad, afinidad y el isotipo del anticuerpo al que se presenta la respuesta. Agregados de mayor tamaño fijan complemento y son fácilmente depurados de la circulación por el sistema del fagocito mononuclear. Sin embargo, los complejos pequeños que se forman cuando el antígeno se encuentra en cantidades excesivas tienden a depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos. En este lugar, pueden ligar receptores de Fc en los leucocitos, lo que lleva a la activación del leucocito y la lesión de los tejidos.

Una reacción de hipersensibilidad local de tipo III denominada **reacción de Arthus** (fig. 13-26) puede ser desencadenada en la piel de individuos sensibilizados que poseen anticuerpos IgG contra el antígeno sensibilizante. Cuando se inyecta el antígeno en la piel, el anticuerpo IgG en la circulación que se ha difundido hacia la piel forma complejos inmunitarios en ese sitio. Los complejos inmunitarios fijan receptores de Fc como FcγRIII en las células cebadas y otros leucocitos, generando una respuesta inflamatoria local y un aumento en la permeabilidad vascular. Enseguida, el líquido y las células, sobre todo los leucocitos polimorfonucleares, entran en el sitio de inflamación de los vasos sanguíneos locales. Los complejos inmunitarios también activan complemento, lo que desencadena la producción de complemento C5a. Éste es un participante decisivo en la reacción inflamatoria en virtud de que interactúa con receptores C5a en los leucocitos para activar a estas células y atraerlas al sitio de inflamación (sección 2-5). Se ha demostrado la necesidad de C5a tanto como de FcγRIII para la inducción experimental de una reacción de Arthus en el pulmón por los macrófagos en las paredes de los alvéolos, que probablemente se necesitan para la misma reacción desencadenada por las células cebadas en la piel y en los revestimientos de las articulaciones (tejido sinovial).

Una reacción de hipersensibilidad de tipo III general, conocida como **enfermedad del suero**, puede deberse a la inyección de grandes cantidades de un antígeno extraño mal catabolizado. Esta enfermedad fue denominada así en virtud de que a menudo se presenta tras la administración de antisuero de caballo con fines terapéuticos. En la época previa a los antibióticos a menudo se utilizaba el antisuero elaborado mediante la inmunización de caballos para tratar la neumonía neumocócica; los anticuerpos antineumocócicos específicos en el suero de caballo ayudaban al paciente a despejar la infección. De manera muy similar, todavía se utiliza en la actualidad la **antivenina** (suero de caballos inmunizados con venenos de serpiente) como una fuente de anticuerpos neutralizantes para tratar a las personas que sufren de las picaduras de serpientes ponzoñosas. El empleo creciente de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad (p. ej., anticuerpos contra TNF-α en la artritis reumatoide) ha llevado a la presentación de enfermedad del suero en una pequeña minoría de los pacientes.

Fig. 13-26. El depósito de complejos inmunitarios en los tejidos produce una respuesta inflamatoria local conocida como reacción de Arthus (reacción de hipersensibilidad de tipo III). En los individuos que ya han elaborado anticuerpo IgG contra un antígeno, el mismo antígeno inyectado en la piel forma complejos inmunitarios con anticuerpo IgG que se ha difundido fuera de los capilares. En virtud de que es baja la dosis de antígenos, los complejos inmunitarios se forman sólo cerca del sitio de la inyección, donde activan a las células cebadas que portan receptores de Fcγ (FcγRIII). El componente del complemento C5a al parecer es importante para sensibilizar a las células cebadas para que respondan a los complejos inmunitarios. Como resultado de la activación de las células cebadas, las células inflamatorias invaden el sitio y aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos y el flujo sanguíneo. Las plaquetas también se acumulan en el interior de los vasos en el sitio lesionado, lo cual finalmente desencadena la obstrucción vascular.


Antígeno localmente inyectado en el individuo inmune con anticuerpo IgG
La formación local de complejos inmunitarios activa al complemento. C5a se une a la célula cebada y la sensibiliza para que responda a los complejos inmunitarios
Activación de Fc-γRIII en las células cebadas induce a su desgranulación
Inflamación local, aumento de la liberación de líquido y proteína, fagocitosis y obstrucción del vaso sanguíneo
C5a
1 a 2 h

La enfermedad del suero se presenta en término de siete a 10 días después de la inyección de suero de caballo, un intervalo que corresponde al tiempo necesario para establecer una respuesta inmunitaria primaria con cambio a IgG contra los antígenos extraños. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad del suero son escalofríos, fiebre, exantema, artritis y en ocasiones glomerulonefritis (inflamación de los glomérulos de los riñones). La urticaria es una característica notable del exantema, lo que implica que interviene la histamina derivada de la desgranulación de las células cebadas. En este caso, la desgranulación de la célula cebada es desencadenada por la fijación de FcγRIII de la superficie celular por complejos inmunitarios que contienen IgG.

En la figura 13-27 se ilustra la evolución de la enfermedad del suero. El inicio de la enfermedad coincide con la aparición de anticuerpos contra las proteínas solubles abundantes en el suero extraño; estos anticuerpos forman complejos inmunitarios con sus antígenos en todo el organismo, fijan complemento y pueden unirse y activar a leucocitos portadores de Fc y receptores de complemento; éstos, a su vez, producen una lesión generalizada de los tejidos. La formación de complejos inmunitarios produce depuración del antígeno extraño, de manera que la enfermedad del suero suele ser una enfermedad que cede en forma espontánea. La enfermedad del suero después de una segunda dosis de antígeno obedece a la cinética de una respuesta de anticuerpo secundaria (sección 10-14), en la cual los síntomas típicamente aparecen al cabo de uno o dos días.

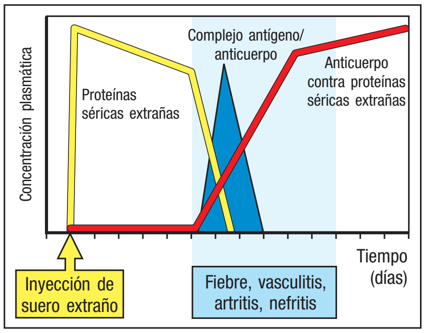


Fig. 13-27. La enfermedad del suero es un ejemplo típico de un síndrome transitorio mediado por complejos inmunitarios. La inyección de una proteína o proteínas extrañas desencadena una respuesta de anticuerpos. Estos anticuerpos forman complejos inmunitarios con las proteínas extrañas que se encuentran en la circulación sanguínea. Los complejos se depositan en vasos pequeños y activan complemento y fagocitos, induciendo fiebre y síntomas de vasculitis, nefritis y artritis. Todos estos efectos son transitorios y se resuelven cuando se elimina la proteína extraña.

Se ha observado un depósito patológico de complejos inmunitarios en otras situaciones en las cuales persiste el antígeno. Una es cuando una respuesta de anticuerpo adaptativa no logra despejar al microorganismo patógeno infectante, como ocurre en la endocarditis bacteriana subaguda o en la hepatitis vírica crónica. En estas situaciones, el microorganismo patógeno que se replica continuamente está generando antígeno nuevo en la presencia de una respuesta de anticuerpo persistente, con la formación consecutiva de complejos inmunitarios abundantes. Éstos se depositan en vasos sanguíneos pequeños, con la lesión consecutiva de muchos tejidos y órganos, entre los que se incluyen la piel, riñones y nervios.

La enfermedad por complejos inmunitarios también ocurre cuando los alergenos inhalados provocan respuestas de IgG en vez de IgE, tal vez porque están presentes en concentraciones relativamente elevadas en el aire. Cuando una persona se expone de nuevo a dosis elevadas de tales alergenos, se forman complejos inmunitarios en las paredes de los alvéolos pulmonares. Esto lleva a la acumulación de líquido, proteína y células en la pared alveolar, disminuyendo la tasa de intercambio de los gases sanguíneos y alterando la función pulmonar. Es más probable que este tipo de reacción ocurra en granjeros, en quienes hay una exposición repetida al polvo del heno o a esporas de moho y a la enfermedad que se produce se le conoce como **pulmón del granjero**. Si la exposición al antígeno es persistente, el revestimiento de los pulmones puede lesionarse de manera permanente.

13-19 Las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío son mediadas por las células T_H1 y por células T CD8 citotóxicas

A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad inmediata descritas hasta ahora, que son mediadas por anticuerpos, las **reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío** o de **hipersensibilidad de tipo IV** son mediadas por células T efectoras dirigidas a antígenos específicos. Esta función básicamente es la misma que realizan en respuesta a un microorganismo patógeno, según se describió en el capítulo 8. En la figura 13-28 se enuncian las causas y las consecuencias de algunos síndromes en los cuales predominan las respuestas de hipersensibilidad de tipo IV. Estas respuestas pueden ser transferidas entre animales de experimentación por las células T purificadas o líneas de células T clonadas. De hecho, gran parte de la inflamación que se observa en algunas de las enfermedades alérgicas descritas en partes previas de este capítulo son reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío.

La reacción de hipersensibilidad de tipo tardío prototípica es un una herramienta de la medicina moderna: la prueba de la tuberculina (Apéndice I, sección A-38). Ésta se utiliza para establecer si un individuo se ha infectado previamente con *M. tuberculosis.* Pequeñas cantidades de tuberculina (una mezcla compleja

Fig. 13-28. Respuestas de hipersensibilidad de tipo IV. Estas reacciones son mediadas por células T y todas tardan un tiempo en presentarse. Pueden agruparse en tres síndromes, según la vía por la cual el antígeno pasa hacia el cuerpo. En la hipersensibilidad de tipo tardío, se inyecta el antígeno en la piel; en la hipersensibilidad por contacto, se absorbe hacia la piel; y en la enteropatía por gluten, se absorbe a través del intestino. DNFB, dinitrofluorobenzeno.

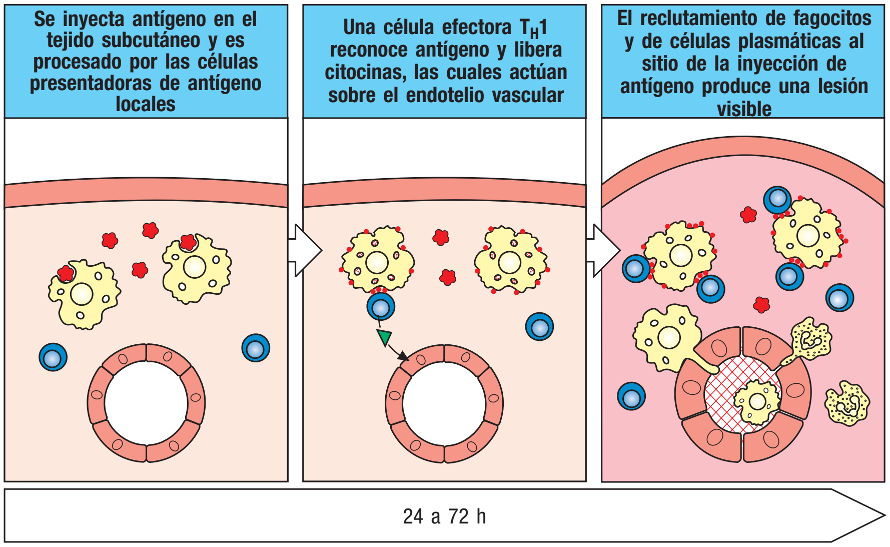
Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV son mediadas por células T efectoras dirigidas contra antígenos específicos

Síndrome	Antígeno	Consecuencia
Hipersensibilidad de tipo tardío	Proteínas: Veneno de insecto Proteínas micobacterianas (tuberculina, lepromina)	Edema local de la piel: Eritema Induración Infiltración celular Dermatitis
Hipersensibilidad por contacto	Haptenos: pentadecacatecol (zumaque venenoso) DNFB Iones metálicos pequeños: Níquel Cromato	Reacción epidérmica local: Eritema Infiltrado celular Vesículas Abscesos intraepidérmicos
Enteropatía con sensibilidad al gluten (enfermedad celiaca)	Gliadina	Atrofia de las vellosidades en absorción deficiente del intestino delgado

de péptidos y carbohidratos derivados de *M. tuberculosis*) son inyectadas por vía intradérmica en personas que han estado expuestas a la bacteria, sea por infección o por inmunización con la vacuna de BCG (una forma atenuada de *M. tuberculosis*), una reacción inflamatoria mediada por células T locales que evoluciona en el transcurso de 24 a 72 horas. La respuesta es causada por células T_H1, que entran en el sitio de la inyección del antígeno, reconocen los complejos de moléculas de MHC de clase II:péptido en las células presentadoras de antígeno y liberan citocinas inflamatorias como IFN-γ y TNF-β. Éstos estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales, permitiendo que las células plasmáticas y otras accesorias entren en el sitio ocasionando un edema visible (fig. 13-29). Cada una de estas fases tarda varias horas, de modo que la respuesta declarada aparece sólo 24 a 48 horas después de la exposición. Las citocinas producidas por las células T_H1 activadas y sus acciones se muestran en la figura 13-30.

Se observan reacciones muy similares en varias respuestas de hipersensibilidad cutánea. Éstas suelen ser desencadenadas por células T CD4 o CD8, lo que depende de la vía mediante la cual es procesado el antígeno. Los antígenos típicos que producen respuestas de hipersensibilidad cutánea son moléculas pequeñas

Fig. 13-29. Etapas de la reacción de hipersensibilidad de tipo tardío. La primera fase implica la captación, procesamiento y presentación del antígeno por las células locales que lo presentan. En la segunda fase, las células T_H1 que fueron sensibilizadas por una exposición previa al antígeno se desplazan hacia el sitio de la inyección y se activan. En virtud de que estas células específicas son poco numerosas, y puesto que hay escasa inflamación que atraiga a las células hacia el sitio, una célula T de la especificidad correcta puede tardar varias horas en llegar. Tales células liberan mediadores que activan a las células endoteliales locales, reclutando un infiltrado de células inflamatorias en el que predominan macrófagos y ocasionan la acumulación de líquido y proteínas. En esta etapa la lesión resulta evidente.


Se inyecta antígeno en el tejido subcutáneo y es procesado por las células presentadoras de antígeno locales
Una célula efectora T_H1 reconoce antígeno y libera citocinas, las cuales actúan sobre el endotelio vascular
El reclutamiento de fagocitos y de células plasmáticas al sitio de la inyección de antígeno produce una lesión visible
24 a 72 h

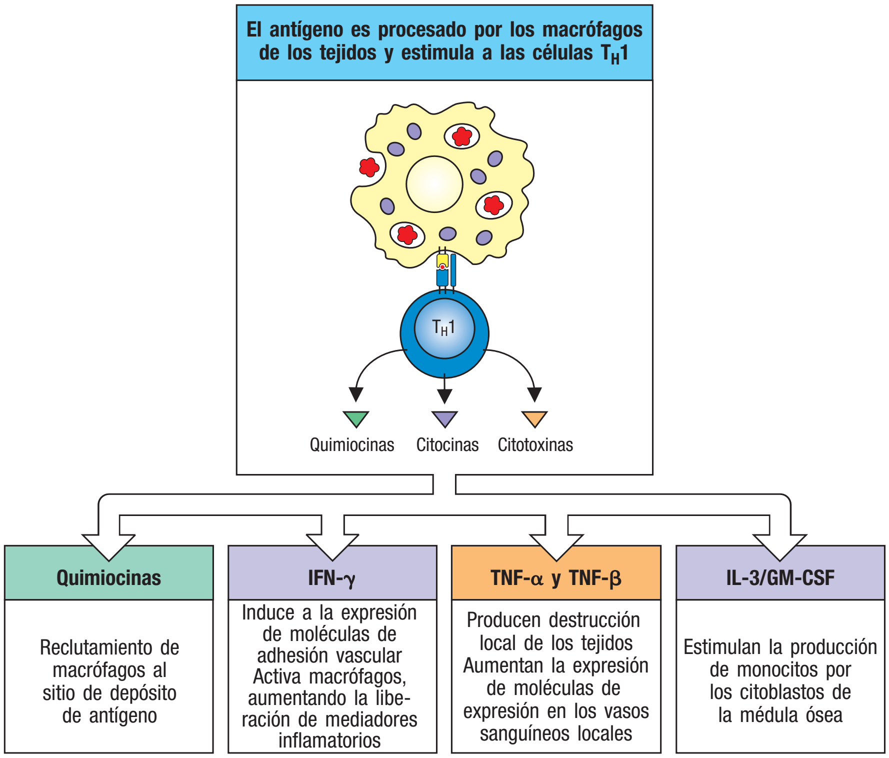

El antígeno es procesado por los macrófagos de los tejidos y estimula a las células T_H1
T_H1
Quimiocinas
Citocinas
Citotoxinas
Quimiocinas
Reclutamiento de macrófagos al sitio de depósito de antígeno
IFN-γ
Induce a la expresión de moléculas de adhesión vascular
Activa macrófagos, aumentando la liberación de mediadores inflamatorios
TNF-α y TNF-β
Producen destrucción local de los tejidos
Aumentan la expresión de moléculas de expresión en los vasos sanguíneos locales
IL-3/GM-CSF
Estimulan la producción de monocitos por los citoblastos de la médula ósea

Fig. 13-30. La respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío (de tipo IV) es dirigida por las quimiocinas y citocinas liberadas por células T_H1 estimuladas por antígenos. El antígeno en los tejidos locales es procesado por las células presentadoras de antígenos y presentado en las moléculas de MHC de clase II. Las células T_H1 dirigidas a antígenos específicos que reconocen el antígeno en los tejidos locales en el sitio de la inyección liberan quimiocinas y citocinas que reclutan a los macrófagos hacia el sitio del depósito de antígeno. La presentación de antígenos por los macrófagos recién reclutados amplifica entonces la respuesta. Las células T también afectan a los vasos sanguíneos locales a través de la liberación de TNF-α y TNF-β y estimulan la producción de macrófagos a través de la liberación de IL-3 y GM-CSF. Las células T_H1 activan a los macrófagos a través de la liberación de IFN-γ y TNF-α y destruyen a los macrófagos y a otras células sensibles a través de la expresión del ligando de Fas en la superficie celular.

muy reactivas que fácilmente pueden penetrar la piel intacta, sobre todo si ocasionan prurito que desencadena rascadura. Estas sustancias químicas reaccionan luego con las autoproteínas y crean complejos de hapteno:proteína que pueden ser procesados a complejo de hapteno:péptido capaces de ser presentados por las moléculas de MHC y reconocidos como antígenos extraños por las células T. Hay dos fases de una respuesta de hipersensibilidad cutánea: sensibilización y desencadenamiento. Durante la fase de sensibilización, las células de Langerhans cutáneas captan y procesan antígeno y se desplazan hacia los ganglios linfáticos regionales, donde activan a las células T (fig. 8-13) con la producción consecutiva de células T de memoria, que terminan en la dermis. En la fase de desencadenamiento, una exposición subsiguiente a la sustancia química sensibilizante origina la presentación de antígeno a las células T de memoria en la dermis, liberando citocinas de célula T como IFN-γ e IL-17. Esto estimula a los queratinocitos de la epidermis para liberar IL-1, IL-6, TNF-α, GM-CSF, la quimiocina CXCL8 y las quimiocinas inducibles por interferón CXCL11 (IP-9), CXCL10 (IP-10) y CXCL9 (Mig; monocina inducida por IFN-γ). Las citocinas y las quimiocinas identifican la respuesta inflamatoria al desencadenar la migración de monocitos hacia la lesión y su maduración en macrófagos, o al atraer más células T (fig. 13-31).

El exantema que se produce por el contacto con el zumaque venenoso (fig. 13-32) es causado por una respuesta de célula T CD8 a una sustancia química que contiene la hoja del zumaque venenoso llamada pentadecacatecol. Este compuesto es liposoluble y por tanto puede atravesar la membrana celular y modificar las proteínas intracelulares. Las proteínas modificadas generan péptidos modificados dentro del citosol y éstos experimentan translocación hacia el retículo endoplásmico y son descargados a la superficie celular unidos a las moléculas de MHC de clase I. Las células T CD8 que reconocen los péptidos producen lesión al destruir la célula desencadenante o al secretar citocinas como IFN-γ. El cloruro de picrilo es una sustancia bien estudiada que produce una reacción de hipersensibilidad de células T CD4. Modifica las proteínas extracelulares, que luego son procesadas por vía exógena (sección 5-5) en autopéptidos modificados que se unen a las moléculas de MHC de clase II propias y son reconocidas por las células T_H1. Cuando las células T_H1 sensibilizadas reconocen tales complejos, producen

Sensibilidad por contacto con el zumaque venenoso

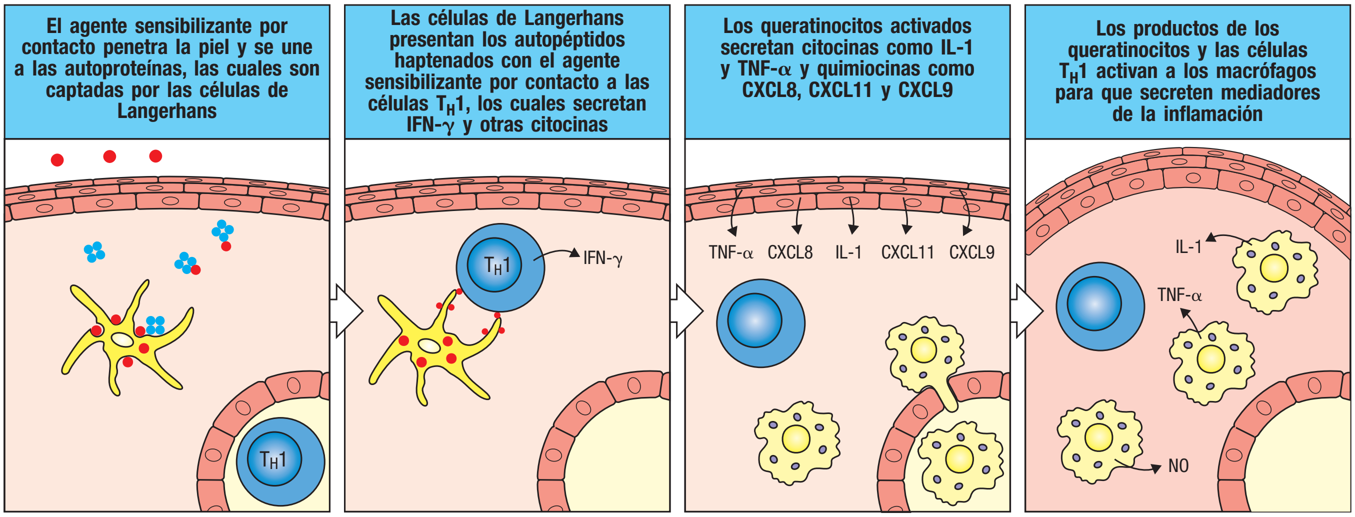

El agente sensibilizante por contacto penetra la piel y se une a las autoproteínas, las cuales son captadas por las células de Langerhans
T_H1
Las células de Langerhans presentan los autopéptidos haptenados con el agente sensibilizante por contacto a las células T_H1, los cuales secretan IFN-γ y otras citocinas
T_H1
IFN-γ
Los queratinocitos activados secretan citocinas como IL-1 y TNF-α y quimiocinas como CXCL8, CXCL11 y CXCL9
TNF-α
CXCL8
IL-1
CXCL11
CXCL9
Los productos de los queratinocitos y las células T_H1 activan a los macrófagos para que secreten mediadores de la inflamación
IL-1
TNF-α
NO

Fig. 13-31. Desencadenamiento de una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío a un agente sensibilizante por contacto. Un agente sensibilizante por contacto es una pequeña molécula muy reactiva que puede penetrar con facilidad la piel ilesa. Se une en forma covalente como un hapteno a diversas proteínas endógenas, que son captadas y procesadas por las células de Langerhans, las principales células cutáneas presentadoras de antígenos. Éstas presentan péptidos haptenados a las células T_H1 efectoras (que con anterioridad deben haberse sensibilizado en los ganglios linfáticos y luego haber viajado de nuevo a la piel). Éstos secretan luego citocinas como IFN-γ que estimulan a los queratinocitos para que secreten más citocinas y quimiocinas. Éstas, a su vez, atraen a monocitos y desencadenan su maduración hacia macrófagos hísticos activados, los cuales contribuyen a las lesiones inflamatorias que se ilustran en la figura 13-32. NO, óxido nítrico.

inflamación considerable al activar a los macrófagos (fig. 13-31). En virtud de que las sustancias químicas en estos ejemplos son aplicadas por el contacto con la piel, el exantema que se presenta como consecuencia se denomina **reacción de hipersensibilidad de contacto**.

Algunas proteínas de insectos también desencadenan una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío. Sin embargo, las primeras fases de la reacción del hospedador a una picadura de insecto suelen ser mediadas por IgE o ser resultado de los efectos directos de venenos de insectos. Asimismo, se han observado importantes respuestas de hipersensibilidad de tipo tardío a cationes divalentes como el níquel. Estos cationes divalentes pueden alterar la configuración del péptido que se une a las moléculas de MHC de clase II y de esta manera desencadenar una respuesta de células T. Por último, aunque esta sección se enfocó a la participación de las células T en las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío, hay pruebas de que el anticuerpo y el complemento también podrían desempeñar una función. Los ratones con deficiencia de linfocitos B, anticuerpos o complemento muestran alteraciones en las reacciones de hipersensibilidad por contacto. En particular, los anticuerpos IgM producidos en parte por linfocitos B1, que activan la cascada del complemento, facilitan el inicio de estas reacciones.

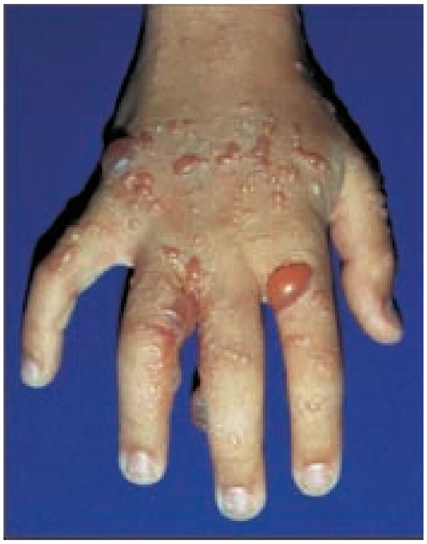


Fig. 13-32. Lesiones cutáneas ampollosas en la mano de un paciente con dermatitis de contacto con zumaque venenoso. Fotografía cortesía de R. Geha.

13-20 La mutación en las moléculas reguladoras de la inflamación puede ocasionar respuestas inflamatorias de hipersensibilidad que producen "enfermedades autoinflamatorias"

En todo el libro se ha visto que la defensa del hospedador contra la infección depende de la activación de mecanismos efectores del sistema inmunitario que limiten la diseminación de la infección y destruyan al agente infeccioso. En este capítulo se muestra de qué manera las respuestas inadecuadas a los estímulos inmunitarios no infecciosos pueden ocasionar enfermedades tan diversas como asma e hipersensibilidad al níquel. Existe un equilibrio muy fino entre la ausencia de respuesta del hospedador a los estímulos infecciosos, que permite la diseminación descontrolada de la infección y la hiperreactividad, destruyendo no sólo la infección sino potencialmente al hospedador. Hay una serie de enfermedades en las cuales las mutaciones en los genes que controlan la vida, muerte y las actividades de las células inflamatorias se vinculan con enfermedades inflamatorias graves. Tales trastornos representan un fracaso para limitar la lesión durante la inflamación y las respuestas inflamatorias a la infección y se conocen como **enfermedades autoinflamatorias** (fig. 13-33).

Síndromes de fiebre periódica hereditarios

El nombre **fiebre mediterránea familiar (FMF)** describe las características fundamentales de una de estas enfermedades inflamatorias graves, heredada como un trastorno autosómico recesivo. La patogenia de la FMF fue un misterio total hasta que se descubrió que su causa eran mutaciones en el gen que codifica la proteína pirina, llamada así para reflejar su relación con la fiebre. Este gen fue descubierto por un segundo grupo de investigadores casi al mismo tiempo y la proteína fue denominada marenostrina, derivada del nombre en latín *mare nostrum* para designar al mar Mediterráneo. El nombre pirina se ha conservado y ha extendido para describir un dominio en esta proteína que es el prototipo de los "dominios de pirina" que se hallan en algunas proteínas que intervienen en la apoptosis.

Una enfermedad con manifestaciones clínicas similares es la **fiebre hiberniana familiar (FHF)** (también conocida como **síndrome periódico relacionado con el receptor de [TNFTRAPS]**). Si bien se hereda como una enfermedad autosómica dominante, se consideraba que era una variante de la FMF llevada a Irlanda por navegantes de la Armada Española, hasta que el análisis genético demostró que era causada por mutaciones en un gen por completo diferente, que codifica el receptor de TNFR-1 (un receptor para TNF-α). Los pacientes tienen menores concentraciones de TNFR-1, lo que lleva a una mayor concentración de TNF-α en la circulación, en virtud de que no es depurado por los receptores. La enfermedad responde al bloqueo terapéutico con fármacos anti-TNF como el etanercept, un receptor de TNF soluble desarrollado en forma fortuita para tratar a los pacientes con artritis reumatoide (sección 15-8). Tanto la FMF como la FHF se caracterizan por ataques episódicos de inflamación grave que se acompañan de fiebre, una respuesta de fase aguda, malestar grave y, en la FMF, ataques de inflamación pleural o peritoneal conocidos como pleuresía y peritonitis, respectivamente. Las mutaciones en el gen que codifica a la proteína 1 fijadora de CD2 (CD2BP1), una proteína que interactúa con la pirina, se relacionan con otro síndrome autoinflamatorio que se hereda en forma dominante, la **artritis piógena**,

Fig. 13-33. Enfermedades autoinflamatorias.

Enfermedad (abreviatura común)	Manifestaciones clínicas	Herencia	Gen mutado	Proteína (nombre alternativo)
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Fiebre periódica, serositis (inflamación de la cavidad pleural y/o peritoneal), artritis, respuesta de fase aguda	Autosómica recesiva	*MEFV*	Pirina (marenostrina)
Síndrome periódico relacionado con el receptor de TNF (TRAPS) (también conocido como fiebre hiberniana familiar)	Fiebre periódica, mialgias, exantema, respuestas de fase aguda	Autosómica dominante	*TNFRSF1A*	Receptor de TNF-α 55 kDa (TNFR-I)
Artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)		Autosómica dominante	*PTSTPIP*	Proteína fijadora de CD2-1
Síndrome de Muckle-Wells	Fiebre periódica, exantema, urticaria, dolores articulares, conjuntivitis, sordera progresiva	Autosómica dominante	*CIAS1*	Criopirina
Síndrome antiinflamatorio por frío familiar (FCAS) (urticaria familiar por frío)	Fiebre periódica provocada por frío, exantema, urticaria, dolores articulares, conjuntivitis			
Síndrome neurológico, cutáneo y articular infantil crónico (CINCA)	Fiebre recidivante de inicio neonatal, exantema, urticaria, artropatía crónica, dismorfia facial, afección neurológica		*CIAS1*	Criopirina
Síndrome de hipergammaglobulinemia D (HIDS)	Fiebre periódica, elevación de las concentraciones de IgD, linfadenopatías	Autosómica recesiva	*MVK*	Sintasa de mevalonato
Síndrome de Blau	Inflamación granulomatosa de la piel, los ojos y las articulaciones	Autosómica dominante	*NOD2 (CARD15)*	NOD2 (CARD15)
Enfermedad de Crohn	Enteropatía inflamatoria granulomatosa, en ocasiones granulomas en los ojos, piel y articulaciones	Rasgo complejo		

pioderma gangrenoso y acné (PAPA). Estas mutaciones acentúan la interacción entre la pirina y la CD2BP1.

No se sabe de qué manera las mutaciones en la pirina producen FMF, pero se encuentra el dominio de pirina en proteínas que participan en vías que conducen a la activación de las caspasas que intervienen en el procesamiento proteolítico y la activación de las citocinas inflamatorias pro-1β y pro-IL-18, lo mismo que en la apoptosis. No es difícil vislumbrar de qué manera la actividad de la citocina no regulada y la apoptosis defectuosa podrían ocasionar incapacidad para controlar la inflamación. En ratones, la ausencia de pirina causa aumento en la sensibilidad a lipopolisacáridos y defecto en la apoptosis de macrófagos. Una proteína relacionada, denominada criopirina, codificada por el gen *CIAS1,* experimenta mutación en las enfermedades inflamatorias episódicas **síndrome de Muckle-Wells** y el **síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)**. Estos síndromes que se heredan en forma dominante se manifiestan por episodios de fiebre, la cual es desencadenada por exposición al frío en el caso de la FCAS, y por urticaria, dolores articulares y conjuntivitis. Las mutaciones en *CIAS1* también se relacionan con el trastorno autoinflamatorio **síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico (CINCA)**, en el cual los episodios breves de fiebre recidivante son comunes, aunque predominan los síntomas artropáticos, neurológicos y dermatológicos graves. Tanto la pirina como la criopirina se expresan en forma predominante en los leucocitos y en células que actúan como barreras para los microorganismos patógenos, como las células epiteliales intestinales. Los estímulos que modulan la pirina y moléculas relacionadas incluyen citocinas inflamatorias y lipopolisacáridos. El mecanismo subyacente a estas enfermedades no es del todo comprendido pero se considera que es una ineficacia para regular la NFκB y la producción de IL-1. De hecho, el síndrome de Muckle-Wells responde de manera espectacular al fármaco anaquinra, un antagonista del receptor para IL-1.

No todas las enfermedades autoinflamatorias se deben a mutaciones en los genes e intervienen en la regulación de la apoptosis. El **síndrome de hipergammaglobulinemia D (HIDS)** que se relaciona con ataques de fiebre que comienzan en la lactancia, altas concentraciones de IgD en el suero y linfadenopatía, es causado por mutaciones que producen deficiencia parcial de la cinasa de mevalonato, una enzima de la vía de la síntesis de isoprenoides y colesterol. Hasta ahora no está claro cómo dicha deficiencia enzimática produce enfermedad autoinflamatoria.

13-21 La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria relativamente común con una etiología compleja

Las enfermedades autoinflamatorias hereditarias que se acaban de describir por suerte son infrecuentes, aunque ilustran bien la importancia de la regulación precisa de las respuestas inflamatorias. Una enfermedad inflamatoria mucho más común es la **enfermedad de Crohn**, un trastorno intestinal por lo general conocida como enteropatía inflamatoria. La otra enteropatía inflamatoria principal es la colitis ulcerosa. Se considera que la enfermedad de Crohn se debe a una hiperreactividad anormal a la flora intestinal comensal normal; a diferencia de las enfermedades autoinflamatorias descritas con anterioridad, obedece a múltiples factores de riesgo genéticos. Los pacientes presentan episodios de inflamación grave que suelen afectar al íleon terminal, de ahí el nombre alternativo de ileítis regional para esta enfermedad, pero cualquier parte del tubo digestivo puede resultar afectada. La enfermedad se caracteriza por inflamación crónica de la mucosa y la submucosa del intestino que comprende el desarrollo destacado de lesiones granulomatosas (fig. 13-34) similares a las observadas en las respuestas de hipersensibilidad de tipo IV descritas en la sección 13-19. El análisis genético de los pacientes con enfermedad de Crohn y sus familias ha identificado un gen de susceptibilidad a la enfermedad denominado *NOD2* (también conocido como *CARD15*) que se expresa de manera predominante en monocitos, células dendríticas y células de Paneth del intestino delgado. Las mutaciones y las variantes polimorfas raras de la proteína NOD2 están muy vinculadas con la presentación de la enfermedad de Crohn, de manera que casi 30% de los pacientes portan

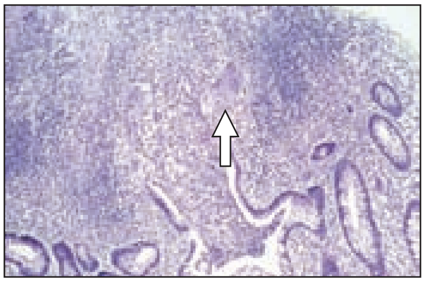


Fig. 13-34. Inflamación granulomatosa en la enfermedad de Crohn. Corte de la pared intestinal de un paciente con enfermedad de Crohn. La flecha señala un granuloma de células gigantes. Hay un infiltrado denso de linfocitos en toda la submucosa intestinal. Fotografía cortesía de H. T. Cook.

una mutación de pérdida de la función en *NOD2*. Las mutaciones en el mismo gen también son la causa de una enfermedad granulomatosa que se hereda en forma dominante denominada **síndrome de Blau**, en el cual es típico que se formen granulomas en la piel, ojos y articulaciones. En tanto que la enfermedad de Crohn representa una pérdida de la función de NOD2, se considera que el síndrome de Blau representa una ganancia de la función.

NOD2 hace las veces de un receptor intracelular para el muramil dipéptido derivado del peptidoglucano bacteriano y su estimulación lleva a la activación del factor de transcripción NFκB y la inducción de genes que codifican citocinas proinflamatorias (sección 2-10). Esta respuesta proinflamatoria se considera que es importante para la depuración de las bacterias intestinales cuya presencia por lo demás ocasionaría una inflamación crónica persistente (sección 11-11). Las formas mutantes de NOD2 han perdido esta función y se considera que esto permite el desarrollo de inflamación crónica.

Otra complicación adicional es la identificación de una deficiencia en la inmunidad innata en pacientes con la enfermedad de Crohn, en la cual se observó que una falta de eliminación de bacterias patógenas se debe a la producción defectuosa de CXCL8 y a la acumulación de neutrófilos defectuosos. Esto puede no originar una alteración intestinal a menos que también exista un defecto en NOD2, favoreciendo de esta manera la inflamación anormal. Por consiguiente, se ha propuesto que los defectos en la inmunidad innata y en la regulación de la inflamación tienen una acción sinérgica y favorecen la enfermedad de Crohn.

El análisis de las enfermedades autoinflamatorias ha abierto un nuevo campo de estudio en las ciencias médicas; es probable que muchos otros trastornos sean ocasionados o modificados por variantes genéticas polimorfas o mutantes en los genes que regulan las respuestas inmunitarias innatas y el control de la inflamación. Una infección leve o una tensión fisiológica sin consecuencias adversas en la mayor parte de las personas podrían tener efectos devastadores en una minoría de individuos con predisposición genética. Un segundo mensaje importante de estas enfermedades es que será posible la clasificación más sólida de las enfermedades cuando se comprenda su fundamento molecular.

Resumen

Las enfermedades por hipersensibilidad reflejan mecanismos inmunitarios normales que se dirigen en forma inadecuada contra antígenos inocuos o estímulos inflamatorios. Pueden ser mediados por anticuerpos IgG unidos a superficies celulares modificadas, o por complejos de anticuerpos unidos a antígenos mal catabolizados, según ocurre en la enfermedad del suero. Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por las células T pueden ser activadas por autoproteínas modificadas o por proteínas inyectadas como las del extracto micobacteriano tuberculina. Tales respuestas mediadas por células T exigen la síntesis desencadenada de moléculas efectoras y se presentan con más lentitud, por lo cual se denominan hipersensibilidad de tipo tardío. Una ineficacia genética para regular la inflamación causa síndromes autoinflamatorios raros, en tanto que la enfermedad de Crohn conlleva ineficacia para controlar bacterias intestinales comensales y evitar que produzcan inflamación crónica.

Resumen del capítulo 13

En algunas personas, las respuestas inmunitarias a antígenos por lo demás inocuos producen reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tras la exposición repetida al mismo antígeno. La mayor parte de las alergias implican la producción de anticuerpo IgE contra alergenos ambientales comunes. Algunas personas tienen una propensión intrínseca a producir anticuerpos IgE contra muchos alergenos y se dice que tales personas son atópicas. La producción de IgE es favorecida por las células T_H2 dirigidas contra antígenos específicos; la respuesta es polarizada hacia las células T_H2 por una serie de quimiocinas y citocinas que intervienen en vías de señalización específicas. La IgE producida se une al receptor de IgE de gran afinidad FcεRI en las células cebadas y en los basófilos. Las células T efectoras específicas, las células cebadas y los eosinófilos, en combinación con citocinas y quimiocinas de las células T_H1 y T_H2, coordinan la inflamación alérgica crónica, lo cual es la principal causa de morbilidad crónica del asma. La falta de regulación de tales respuestas puede ocurrir a muchos niveles del sistema inmunitario, incluidos los defectos en las células T reguladoras.

Los anticuerpos de otros isotipos y las células T efectoras específicas de antígenos contribuyen a la hipersensibilidad a otros antígenos. Los síndromes autoinflamatorios se deben a inflamación descontrolada cuando no hay enfermedad, en tanto que se considera que la enfermedad de Crohn es ineficaz para controlar las cantidades de bacterias intestinales comensales.

Preguntas

13-1 *Mencione tres tipos de hipersensibilidad en los que participa la IgE y tres en los que intervienen otros mecanismos.*

13-2 *Describa de qué manera una persona se sensibiliza a un alergeno.*

13-3 *Describa los factores que predisponen a la producción de IgE.*

13-4 *¿Cuáles son las manifestaciones fundamentales que diferencian a las reacciones alérgicas agudas y crónicas?*

13-5 *¿De qué manera el sistema inmunitario innato contribuye a la alergia?*

13-6 *¿De qué manera los agentes infecciosos modulan la alergia?*

13-7 *¿Qué tipos de leucocitos participan en las respuestas alérgicas y qué hacen?*

13-8 *Describa de qué manera un alergeno alimentario ingerido puede originar la reacción cutánea alérgica que es la urticaria.*

13-9 *¿De qué manera funciona el tratamiento de desensibilización?*

13-10 *¿Cuáles son las principales características de: a) enfermedad por hipersensibilidad de tipo II; b) enfermedad por hipersensibilidad de tipo III, y c) enfermedad por hipersensibilidad de tipo IV? Mencione un ejemplo de cada tipo.*

13-11 *¿En qué difiere la enfermedad autoinflamatoria de la alergia?*

13-12 *¿De qué manera están vinculadas la regulación de la muerte celular y las enfermedades autoinflamatorias?*

Referencias generales

Johansson, S.G., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P.S., Lanier, B.Q., Lockey, R.F., Motala, C., Ortega Martell, J.A., Platts-Mills, T.A., Ring, J., *et al.*: **Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, **113:**832–836.

Kay, A.B.: *Allergy and Allergic Diseases.* Oxford, Blackwell Science, 1997.

Kay, A.B.: **Allergy and allergic diseases. First of two parts.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344:**30–37.

Kay, A.B.: **Allergy and allergic diseases. Second of two parts.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344:**109–113.

Kay, A.B.: **The role of T lymphocytes in asthma.** *Chem. Immunol. Allergy* 2006, **91:**59–75.

Maddox, L., and Schwartz, D.A.: **The pathophysiology of asthma.** *Annu. Rev. Med.* 2002, **53**:477–498.

Papageorgiou, P.S.: **Clinical aspects of food allergy.** *Biochem. Soc. Trans.* 2002, **30**:901–906.

Ring, J., Kramer, U., Schafer, T., and Behrendt, H.: **Why are allergies increasing?** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:701–708.

Romagnani, S.: **The role of lymphocytes in allergic disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:399–408.

Rosen, F.S.: **Urticaria, angioedema, and anaphylaxis.** *Pediatr. Rev.* 1992, **13**:387–390.

Referencias de sección

13-1 Los alergenos suelen entrar a través de las mucosas en dosis bajas, una vía que favorece la producción de IgE

Holt, P.G.: **The role of airway dendritic cell populations in regulation of T-cell responses to inhaled antigens: atopic asthma as a paradigm.** *J. Aerosol Med.* 2002, **15**:161–168.

Lambrecht, B.N., De Veerman, M., Coyle, A.J., Gutierrez-Ramos, J.C., Thielemans, K., and Pauwels, R.A.: **Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation.** *J. Clin. Invest.* 2000, **106**:551–559.

O'Hehir, R.E., Garman, R.D., Greenstein, J.L., and Lamb, J.R.: **The specificity and regulation of T-cell responsiveness to allergens.** *Annu. Rev. Immunol.* 1991, **9**:67–95.

13-2 Las enzimas con frecuencia desencadenan alergia

Grunstein, M.M., Veler, H., Shan, X., Larson, J., Grunstein, J.S., and Chuang, S.: **Proasthmatic effects and mechanisms of action of the dust mite allergen, Der p 1, in airway smooth muscle.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **116**:94–101.

Kauffman, H.F., Tomee, J.F., van de Riet, M.A., Timmerman, A.J., and Borger, P.: **Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:1185–1193.

Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A., and Bush, R.K.: **Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**:688–692.

Sehgal, N., A. Custovic, and Woodcock, A.: **Potential roles in rhinitis for protease and other enzymatic activities of allergens.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005, **5**:221–226.

Sprecher, E., Tesfaye-Kedjela, A., Ratajczak, P., Bergman, R., and Richard, G.: **Deleterious mutations in SPINK5 in a patient with congenital ichthyosiform erythroderma: molecular testing as a helpful diagnostic tool for Netherton syndrome.** *Clin. Exp. Dermatol.* 2004, **29:**513–517.

Thomas, W.R., Smith, W., and Hales, B.J.: **House dust mite allergen characterisation: implications for T-cell responses and immunotherapy.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998, **115**:9–14.

Wan, H., Winton, H.L., Soeller, C., Tovey, E.R., Gruenert, D.C., Thompson, P.J., Stewart, G.A., Taylor, G.W., Garrod, D.R., Cannell, M.B., *et al.*: **Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions.** *J. Clin. Invest.* 1999, **104**:123–133.

13-3 El cambio de clase a IgE en los linfocitos B es favorecido por las señales específicas

Chen, Z., Lund, R., Aittokallio, T., Kosonen, M., Nevalainen, O., and Lahesmaa, R.: **Identification of novel IL-4/Stat6-regulated genes in T lymphocytes.** *J.-Immunol.* 2003, **171**:3627–3635.

Gauchat, J.F., Henchoz, S., Mazzei, G., Aubry, J.P., Brunner, T., Blasey, H., Life, P., Talabot, D., Flores Romo, L., Thompson, J., *et al.*: **Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils.** *Nature* 1993, **365**:340–343.

Geha, R.S., Jabara, H.H., and Brodeur, S.R.: **The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:721–732.

Hoey, T., and Grusby, M.J.: **STATs as mediators of cytokine-induced responses.** *Adv. Immunol.* 1999, **71**:145–162.

Pease, J.E.: **Asthma, allergy and chemokines.** *Curr. Drug Targets* 2006, **7**:3–12.

Robinson, D.S.: **The Th1 and Th2 concept in atopic allergic disease.** *Chem Immunol.* 2000, **78**:50–61.

Romagnani, S.: **Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:881–885.

Shimoda, K., van Deursen, J., Sangster, M.Y., Sarawar, S.R., Carson, R.T., Tripp, R.A., Chu, C., Quelle, F.W., Nosaka, T., Vignali, D.A., *et al.*: **Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted *Stat6* gene.** *Nature* 1996, **380**:630–633.

Urban, J.F., Jr., Noben-Trauth, N., Donaldson, D.D., Madden, K.B., Morris, S.C., Collins, M., and Finkelman, F.D.: **IL-13, IL-4Rα, and Stat6 are required for the expulsion of the gastrointestinal nematode parasite *Nippostrongylus brasiliensis*.** *Immunity* 1998, **8**:255–264.

Zhu, J., Guo, L., Watson, C.J., Hu-Li, J., and Paul, W.E.: **Stat6 is necessary and sufficient for IL-4's role in Th2 differentiation and cell expansion.** *J. Immunol.* 2001, **166**:7276–7281.

13-4 Factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la alergia mediada por IgE

Cookson, W.: **The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4**:978–988.

Culley, F.J., Pollott, J., and Openshaw, P.J.: **Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood.** *J.-Exp. Med.* 2002, **196**:1381–1386.

Dunne, D.W., and Cooke, A.: **Opinion: a worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease.** *Nat. Rev. Immunol.* 2005, **5**:420-426.

Eder, W., and von Mutius, E.: **Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence?** *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004, **4**:113–117.

Gilliland, F.D., Li, Y.F., Saxon, A., and Diaz-Sanchez, D.: **Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study.** *Lancet* 2004, **363**:119–125.

Hershey, G.K., Friedrich, M.F., Esswein, L.A., Thomas, M.L., and Chatila, T.A.: **The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor.** *N. Engl. J. Med.* 1997, **337**:1720–1725.

Lynch, N.R., Hagel, I., Perez, M., Di Prisco, M.C., Lopez, R., and Alvarez, N.: **Effect of antihelminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, **92**:404–411.

Matricardi, P.M., Rosmini, F., Ferrigno, L., Nisini, R., Rapicetta, M., Chionne, P., Stroffolini, T., Pasquini, P., and D'Amelio, R.: **Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus.** *BMJ* 1997, **314**:999–1003.

McIntire, J.J., Umetsu, S.E., Akbari, O., Potter, M., Kuchroo, V.K., Barsh, G.S., Freeman, G.J., Umetsu, D.T., and DeKruyff, R.H.: **Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1109–1116.

Mitsuyasu, H., Yanagihara, Y., Mao, X.Q., Gao, P.S., Arinobu, Y., Ihara, K., Takabayashi, A., Hara, T., Enomoto, T., Sasaki, S., *et al.*: **Cutting edge: dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α-chain in IgE synthesis.** *J.-Immunol.* 1999, **162**:1227–1231.

Morahan, G., Huang, D., Wu, M., Holt, B.J., White, G.P., Kendall, G.E., Sly, P.D., and Holt, P.G.: **Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children.** *Lancet* 2002, **360**:455–459.

Palmer, L.J., Silverman, E.S., Weiss, S.T., and Drazen, J.M.: **Pharmacogenetics of asthma.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, **165**:861–866.

Raitala, A., Karjalainen, J., Oja, S.S., Kosunen, T.U., and Hurme, M.: **Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity is lower in atopic than in non-atopic individuals and is enhanced by environmental factors protecting from atopy.** *Mol. Immunol.* 2006, **43**:1054–1056.

Saxon, A., and Diaz-Sanchez, D. **Air pollution and allergy: you are what you breathe.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:223–226.

Shaheen, S.O., Aaby, P., Hall, A.J., Barker, D.J., Heyes, C.B., Shiell, A.W., and Goudiaby, A.: **Measles and atopy in Guinea-Bissau.** *Lancet* 1996, **347**:1792–1796.

Shapiro, S.D., and Owen, C.A.: **ADAM-33 surfaces as an asthma gene.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **347**:936–938.

Strachan, D.P.: **Hay fever, hygiene, and household size.** *BMJ* 1989, **299**:1259–1260.

Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr., Thompson, R.A., and Weinstock, J.V.: ***Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.** *Gastroenterology* 2005, **128**:825–832.

Umetsu, D.T., McIntire, J.J., Akbari, O., Macaubas, C., and DeKruyff, R.H.: **Asthma: an epidemic of dysregulated immunity.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:715–720.

Van Eerdewegh, P., Little, R.D., Dupuis, J., Del Mastro, R.G., Falls, K., Simon, J., Torrey, D., Pandit, S., McKenny, J., Braunschweiger, K., *et al.*: **Association of the *ADAM33* gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness.** *Nature* 2002, **418**:426–430.

von Mutius, E., Martinez, F.D., Fritzsch, C., Nicolai, T., Roell, G., and Thiemann, H.H.: **Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany.** *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1994, **149**:358–364.

Wills-Karp, M.: **Asthma genetics: not for the TIMid?** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:1095–1096.

Wills-Karp, M., Santeliz, J., and Karp, C.L.: **The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:69–75.

13-5 Las células T reguladoras pueden controlar las respuestas alérgicas

Akdis, M., Blaser, K., and Akdis, C.A.: **T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases.** *J.-Allergy Clin. Immunol.* 2005, **116**:961–968.

Haddeland, U., Karstensen, A.B., Farkas, L., Bo, K.O., Pirhonen, J., Karlsson, M., Kvavik, W., Brandtzaeg, P., and Nakstad, B.: **Putative regulatory T cells are impaired in cord blood from neonates with hereditary allergy risk.** *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005, **16**:104–112.

Hawrylowicz, C.M.: **Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation.** *J.-Exp. Med.* 2005, **202**:1459–1463.

Hayashi, T., Beck, L., Rossetto, C., Gong, X., Takikawa, O., Takabayashi, K., Broide, D.H., Carson, D.A., and Raz, E.: **Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2,3-dioxygenase.** *J. Clin. Invest.* 2004, **114**:270–279.

Kuipers, H., and Lambrecht, B.N.: **The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma.** *Curr. Opin. Immunol.* 2004, **16**:702–708.

Lin, W., Truong, N., Grossman, W.J., Haribhai, D., Williams, C.B., Wang, J., Martin, M.G., and Chatila, T.A.: **Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **116**:1106–1115.

Mellor, A.L., and Munn, D.H.: **IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism.** *Nat. Rev. Immunol.* 2004, **4:**762–774.

13-6 La mayor parte de la IgE está unida a las células e involucra mecanismos efectores del sistema inmunitario por diferentes vías de otros isotipos de anticuerpo

Conner, E.R., and Saini, S.S.: **The immunoglobulin E receptor: expression and regulation.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005, **5**:191–196.

Gilfillan, A.M., and Tkaczyk, C.: **Integrated signalling pathways for mast-cell activation.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:218–230.

Heyman, B.: **Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:709–737.

Kinet, J.P.: **The high-affinity IgE receptor (FcεRI): from physiology to pathology.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:931–972.

Payet, M., and Conrad, D.H.: **IgE regulation in CD23 knockout and transgenic mice.** *Allergy* 1999, **54**:1125–1129.

13-7 Las células cebadas residen en tejidos y coordinan reacciones alérgicas

Ali, K., Bilancio, A., Thomas, M., Pearce, W., Gilfillan, A.M., Tkaczyk, C., Kuehn, N., Gray, A., Giddings, J., Peskett, E., *et al.*: **Essential role for the p110δ phosphoinositide 3-kinase in the allergic response.** *Nature* 2004, **431**:1007–1011.

Austen, K.F.: **The Paul Kallos Memorial Lecture. From slow-reacting substance of anaphylaxis to leukotriene C4 synthase.** *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, **107**:19–24.

Bingham, C.O., and Austen, K.F.: **Mast-cell responses in the development of asthma.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:S527–S534.

Galli, S.J., Nakae, S., and Tsai, M.: **Mast cells in the development of adaptive immune responses.** *Nat. Immunol.* 2005, **6**:135–142.

Gonzalez-Espinosa, C., Odom, S., Olivera, A., Hobson, J.P., Martinez, M.E., Oliveira-Dos-Santos, A., Barra, L., Spiegel, S., Penninger, J.M., and Rivera, J.: **Preferential signaling and induction of allergy-promoting lymphokines upon weak stimulation of the high affinity IgE receptor on mast cells.** *J. Exp. Med.* 2003,**197**:1453–1465.

Luster, A.D., and Tager, A.M.: **T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way.** *Nat Rev Immunol.* 2004, **4**:711–724.

Mekori, Y.A., and Metcalfe, D.D.: **Mast cell–T cell interactions.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, **104**:517–523.

Oguma, T., Palmer, L.J., Birben, E., Sonna, L.A., Asano, K., and Lilly, C.M.: **Role of prostanoid DP receptor variants in susceptibility to asthma.** *N. Engl. J. Med.* 2004, **351**:1752–1763.

Taube, C., Miyahara, N., Ott, V., Swanson, B., Takeda, K., Loader, J., Shultz, L.D., Tager, A.M., Luster, A.D., Dakhama, A., *et al.*: **The leukotriene B4 receptor (BLT1) is required for effector CD8+ T cell-mediated, mast cell-dependent airway hyperresponsiveness.** *J. Immunol.* 2006, **176**:3157–3164.

Williams, C.M., and Galli, S.J.: **The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:847–859.

13-8 Los eosinófilos en condiciones normales están sujetos a un control estricto para prevenir las respuestas tóxicas inadecuadas

Bisset, L.R., and Schmid-Grendelmeier, P.: **Chemokines and their receptors in the pathogenesis of allergic asthma: progress and perspective.** *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005, **11**:35–42.

Dombrowicz, D., and Capron, M.: **Eosinophils, allergy and parasites.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:716–720.

Lukacs, N.W.: **Role of chemokines in the pathogenesis of asthma.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:108–116.

Mattes, J., and Foster, P.S.: **Regulation of eosinophil migration and Th2 cell function by IL-5 and eotaxin.** *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2003, **2**:169–174.

Robinson, D.S., Kay, A.B., and Wardlaw, A.J.: **Eosinophils.** *Clin. Allergy Immunol.* 2002, **16**:43–75.

13-9 Los eosinófilos y los basófilos producen inflamación y lesión de los tejidos en las reacciones alérgicas

Dvorak, A.M.: **Cell biology of the basophil.** *Int. Rev. Cytol.* 1998, **180**:87–236.

Kay, A.B., Phipps, S., and Robinson, D.S.: **A role for eosinophils in airway remodelling in asthma.** *Trends Immunol.* 2004, **25**:477–482.

MacGlashan, D., Jr., Gauvreau, G., and Schroeder, J.T.: **Basophils in airway disease.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2002, **2**:126–132.

Odemuyiwa, S.O., Ghahary, A., Li, Y., Puttagunta, L., Lee, J.E., Musat-Marcu, S., and Moqbel, R.: **Cutting edge: human eosinophils regulate T cell subset selection through indoleamine 2,3-dioxygenase.** *J. Immunol.* 2004, **173**:5909–5913.

Plager, D.A., Stuart, S., and Gleich, G.J.: **Human eosinophil granule major basic protein and its novel homolog.** *Allergy* 1998, **53**:33–40.

Thomas, L.L.: **Basophil and eosinophil interactions in health and disease.** *Chem. Immunol.* 1995, **61**:186–207.

13-10 Las reacciones alérgicas pueden dividirse en respuestas de fase inmediata y de fase tardía

Bentley, A.M., Kay, A.B., and Durham, S.R.: **Human late asthmatic reactions.** *Clin. Exp. Allergy* 1997, **27 Suppl 1**:71–86.

Liu, M.C., Hubbard, W.C., Proud, D., Stealey, B.A., Galli, S.J., Kagey Sobotka, A., Bleecker, E.R., and Lichtenstein, L.M.: **Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, **144**:51–58.

Macfarlane, A.J., Kon, O.M., Smith, S.J., Zeibecoglou, K., Khan, L.N., Barata, L.T., McEuen, A.R., Buckley, M.G., Walls, A.F., Meng, Q., *et al.*: **Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, **105**:99–107.

Pearlman, D.S.: **Pathophysiology of the inflammatory response.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, **104**:S132–S137.

Taube, C., Duez, C., Cui, Z.H., Takeda, K., Rha, Y.H., Park, J.W., Balhorn, A., Donaldson, D.D., Dakhama, A., and Gelfand, E.W.: **The role of IL-13 in established allergic airway disease.** *J. Immunol.* 2002, **169**:6482-6489.

13-11 Los efectos clínicos de las reacciones alérgicas varían según el sitio de activación de las células cebadas

deShazo, R.D., and Kemp, S.F.: **Allergic reactions to drugs and biologic agents.** *JAMA* 1997, **278**:1895–1906.

Dombrowicz, D., Flamand, V., Brigman, K.K., Koller, B.H., and Kinet, J.P.: **Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor α chain gene.** *Cell* 1993, **75**:969–976.

Fernandez, M., Warbrick, E.V., Blanca, M., and Coleman, J.W.: **Activation and hapten inhibition of mast cells sensitized with monoclonal IgE anti-penicillin antibodies: evidence for two-site recognition of the penicillin derived determinant.** *Eur. J. Immunol.* 1995, **25**:2486–2491.

Finkelman, F.D., Rothenberg, M.E., Brandt, E.B., Morris, S.C., and Strait, R.T.: **Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, **115**:449-457; quiz 458.

Kemp, S.F., Lockey, R.F., Wolf, B.L., and Lieberman, P.: **Anaphylaxis. A review of 266 cases.** *Arch. Intern. Med.* 1995, **155**:1749–1754.

Oettgen, H.C., Martin, T.R., Wynshaw Boris, A., Deng, C., Drazen, J.M., and Leder, P.: **Active anaphylaxis in IgE-deficient mice.** *Nature* 1994, **370**:367–370.

Padovan, E.: **T-cell response in penicillin allergy.** *Clin. Exp. Allergy* 1998, **28 Suppl 4**:33–36.

Reisman, R.E.: **Insect stings.** *N. Engl. J. Med.* 1994, **331**:523–527.

Schwartz, L.B.: **Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils.** *Novartis Found Symp.* 2004, **257**:65–74; discussion 74–69, 98–100, 276–185.

Weltzien, H.U., and Padovan, E.: **Molecular features of penicillin allergy.** *J.-Invest. Dermatol.* 1998, **110**:203–206.

13-12 La inhalación de alergenos se acompaña de la aparición de rinitis y asma

Bousquet, J., Jeffery, P.K., Busse, W.W., Johnson, M., and Vignola, A.M.: **Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, **161**:1720–1745.

Boxall, C., Holgate, S.T., and Davies, D.E.: **The contribution of transforming growth factor-β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma.** *Eur. Respir. J.* 2006, **27**:208–229.

Busse, W.W., and Lemanske, R.F., Jr.: **Asthma.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:350–362.

Dakhama, A., Park, J.W., Taube, C., Joetham, A., Balhorn, A., Miyahara, N., Takeda, K., and Gelfand, E.W.: **The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production.** *J. Immunol.* 2005, **175**:1876–1883.

Day, J.H., Ellis, A.K., Rafeiro, E., Ratz, J.D., and Briscoe, M.P.: **Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006, **96**:263–277; quiz 277–268, 315.

Finotto, S., Neurath, M.F., Glickman, J.N., Qin, S., Lehr, H.A., Green, F.H., Ackerman, K., Haley, K., Galle, P.R., Szabo, S.J., *et al.*: **Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet.** *Science* 2002, **295**:336–338.

Grunig, G., Warnock, M., Wakil, A.E., Venkayya, R., Brombacher, F., Rennick, D. M., Sheppard, D., Mohrs, M., Donaldson, D.D., Locksley, R.M., *et al.*: **Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma.** *Science* 1998, **282**:2261–2263.

Haselden, B.M., Kay, A.B., and Larche, M.: **Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions.** *J. Exp. Med.* 1999, **189**:1885–1894.

Kuperman, D.A., Huang, X., Koth, L.L., Chang, G.H., Dolganov, G.M., Zhu, Z., Elias, J.A., Sheppard, D., and Erle, D.J.: **Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma.** *Nat. Med.* 2002, **8**:885–889.

Lee, N.A., Gelfand, E.W., and Lee, J.J.: **Pulmonary T cells and eosinophils: coconspirators or independent triggers of allergic respiratory pathology?** *J.-Allergy Clin. Immunol.* 2001, **107**:945–957.

Louahed, J., Toda, M., Jen, J., Hamid, Q., Renauld, J.C., Levitt, R.C., and Nicolaides, N.C.: **Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000, **22**:649–656.

Platts-Mills, T.A.: T**he role of allergens in allergic airway disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, **101**:S364–S366.

Szabo, S.J., Sullivan, B.M., Stemmann, C., Satoskar, A.R., Sleckman, B.P., and Glimcher, L.H.: **Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-γ production in CD4 and CD8 T cells.** *Science* 2002, **295**:338–342.

Wills-Karp, M.: **Interleukin-13 in asthma pathogenesis.** *Immunol. Rev.* 2004, **202**:175–190.

Zureik, M., Neukirch, C., Leynaert, B., Liard, R., Bousquet, J., and Neukirch, F.: **Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey.** *BMJ* 2002, **325**:411–414.

13-13 La alergia cutánea se manifiesta como urticaria o como eccema crónico

Grattan, C.E.: **Autoimmune urticaria.** *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004, **24**:163–181.

Howell, M.D., Gallo, R.L., Boguniewicz, M., Jones, J.F., Wong, C., Streib, J.E., and Leung, D.Y.: **Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus.** *Immunity* 2006, **24**:341–348.

Simpson, E.L., and Hanifin, J.M.: **Atopic dermatitis.** *Med. Clin. North Am.* 2006, **90**:149–167.

Tsutsui, H., Yoshimoto, T., Hayashi, N., Mizutani, H., and Nakanishi, K.: **Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models.** *Immunol. Rev.* 2004, **202**:115–138.

Verhagen, J., Akdis, M., Traidl-Hoffmann, C., Schmid-Grendelmeier, P., Hijnen, D., Knol, E.F., Behrendt, H., Blaser, K., and Akdis, C.A.: **Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, **117**:176–183.

13-14 La alergia a los alimentos produce reacciones generales y síntomas circunscritos al intestino

Astwood, J.D., Leach, J.N., and Fuchs, R.L.: **Stability of food allergens to digestion *in vitro*.** *Nat. Biotechnol.* 1996, **14**:1269–1273.

Ewan, P.W.: **Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations.** *BMJ* 1996, **312**:1074–1078.

Lee, L.A., and Burks, A.W.: **Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies.** *Annu. Rev. Nutr.* 2006, **26:**539–565.

13-15 La enfermedad celiaca es un modelo de inmunopatología específica de antígeno

Ciccocioppo, R., Di Sabatino, A., and Corazza, G.R.: **The immune recognition of gluten in celiac disease.** *Clin. Exp. Immunol.* 2005, **140:**408–416.

Koning, F.: **Celiac disease: caught between a rock and a hard place.** *Gastroenterology* 2005, **129:**1294–1301.

Shan, L., Molberg, O., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G.M., Sollid, L.M., and Khosla, C.: **Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue.** *Science* 2002, **297:**2275–2279.

Sollid, L.M.: **Celiac disease: dissecting a complex inflammatory disorder.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2:**647–655.

13-16 La alergia puede tratarse inhibiendo la producción de IgE o las vías efectoras activadas por el enlace cruzado de IgE de la superficie celular

Adkinson, N.F., Jr., Eggleston, P.A., Eney, D., Goldstein, E.O., Schuberth, K.C., Bacon, J.R., Hamilton, R.G., Weiss, M.E., Arshad, H., Meinert, C.L., *et al.*: **A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children.** *N. Engl. J. Med.* 1997, **336**:324–331.

Ali, F.R., Kay, A.B., and Larche, M.: **The potential of peptide immunotherapy in allergy and asthma.** *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2002, **2**:151–158.

Bertrand, C., and Geppetti, P.: **Tachykinin and kinin receptor antagonists: therapeutic perspectives in allergic airway disease.** *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, **17**:255–259.

Bryan, S.A., O'Connor, B.J., Matti, S., Leckie, M.J., Kanabar, V., Khan, J., Warrington, S.J., Renzetti, L., Rames, A., Bock, J.A., *et al.*: **Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response.** *Lancet* 2000, **356**:2149–2153.

Creticos, P.S., Reed, C.E., Norman, P.S., Khoury, J., Adkinson, N.F., Jr., Buncher, C.R., Busse, W.W., Bush, R.K., Gadde, J., Li, J.T., *et al.*: **Ragweed immunotherapy in adult asthma.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**:501–506.

D'Amato, G.: **Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases.** *Eur. J. Pharmacol.* 2006, **533**:302–307.

Kline, J.N.: **Effects of CpG DNA on Th1/Th2 balance in asthma.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **247**:211–225.

Leckie, M.J., ten Brinke, A., Khan, J., Diamant, Z., O'Connor, B.J., Walls, C.M., Mathur, A.K., Cowley, H.C., Chung, K.F., Djukanovic, R., *et al.*: **Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response.** *Lancet* 2000, **356**:2144–2148.

Oldfield, W.L., Larche, M., and Kay, A.B.: **Effect of T-cell peptides derived from Fel d 1 on allergic reactions and cytokine production in patients sensitive to cats: a randomised controlled trial.** *Lancet* 2002, **360**:47–53.

Peters-Golden, M., and Henderson, W.R., Jr.: **The role of leukotrienes in allergic rhinitis.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005, **94**:609–618; quiz 618-620, 669.

Roberts, G., C. Hurley, V. Turcanu, and Lack, G.: **Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, **117**:263-268.

Sabroe, I., Peck, M.J., Van Keulen, B.J., Jorritsma, A., Simmons, G., Clapham, P.R., Williams, T.J., and Pease, J.E.: **A small molecule antagonist of chemokine receptors CCR1 and CCR3. Potent inhibition of eosinophil function and CCR3-mediated HIV-1 entry.** *J. Biol. Chem.* 2000, **275**:25985–25992.

Verhagen, J., Taylor, A., Blaser, K., Akdis, M., and Akdis, C.A.: **T regulatory cells in allergen-specific immunotherapy.** *Int. Rev. Immunol.* 2005, **24**:533–548.

Verhoef, A., Alexander, C., Kay, A.B., and Larche, M.: **T cell epitope immunotherapy induces a CD4$^+$ T cell population with regulatory activity.** 2005, *PLoS Med.* **2**:e78.

Youn, C.J., Miller, M., Baek, K.J., Han, J.W., Nayar, J., Lee, S.Y., McElwain, K., McElwain, S., Raz, E., and Broide, D.H.: **Immunostimulatory DNA reverses established allergen-induced airway remodeling.** *J Immunol.* 2004, **173**:7556–7564.

Zhu, D., Kepley, C.L., Zhang, K., Terada, T., Yamada, T., and Saxon, A.: **A chimeric human–cat fusion protein blocks cat-induced allergy.** *Nat. Med.* 2005, **11**:446–449.

13-17 Antígenos inocuos pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo II en individuos susceptibles al unirse a las superficies de las células sanguíneas en la circulación

Arndt, P.A., and Garratty, G.: **The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia.** *Semin Hematol.* 2005, **42**:137–144.

Greinacher, A., Potzsch, B., Amiral, J., Dummel, V., Eichner, A., and Mueller Eckhardt, C.: **Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4–heparin complex as the major antigen.** *Thromb. Haemost.* 1994, **71**:247–251.

Semple, J.W., and Freedman, J.: **Autoimmune pathogenesis and autoimmune hemolytic anemia.** *Semin. Hematol.* 2005, **42**:122–130.

13-18 Las enfermedades generales causadas por la formación de complejos inmunitarios pueden presentarse tras la administración de grandes cantidades de antígenos mal catabolizados

Bielory, L., Gascon, P., Lawley, T.J., Young, N.S., and Frank, M.M.: **Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure.** *Medicine (Baltimore)* 1988, **67**:40–57.

Davies, K.A., Mathieson, P., Winearls, C.G., Rees, A.J., and Walport, M.J.: **Serum sickness and acute renal failure after streptokinase therapy for myocardial infarction.** *Clin. Exp. Immunol.* 1990, **80**:83–88.

Gamarra, R.M., McGraw, S.D. Drelichman, V.S., and Maas, L.C.: **Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab.** *J. Emerg. Med.* 2006, **30**:41–44.

Lawley, T.J., Bielory, L., Gascon, P., Yancey, K.B., Young, N.S., and Frank, M.M.: **A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness.** *N. Engl. J. Med.* 1984, **311**:1407–1413.

Schifferli, J.A., Ng, Y.C., and Peters, D.K.: **The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes.** *N. Engl. J. Med.* 1986, **315**:488–495.

Schmidt, R.E., and Gessner, J.E.: **Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity.** *Immunol. Lett.* 2005, **100**:56-67.

Skokowa, J., Ali, S.R., Felda, O., Kumar, V., Konrad, S., Shushakova, N., Schmidt, R.E., Piekorz, R.P., Nurnberg, B., Spicher, K., *et al.*: **Macrophages induce the inflammatory response in the pulmonary Arthus reaction through Gα_{i2} activation that controls C5aR and Fc receptor cooperation.** *J. Immunol.* 2005, **174**:3041–3050.

Theofilopoulos, A.N., and Dixon, F.J.: **Immune complexes in human diseases: a review.** *Am. J. Pathol.* 1980, **100**:529–594.

13-19 Las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío son mediadas por las células T$_H$1 y por células T CD8 citotóxicas

Bernhagen, J., Bacher, M., Calandra, T., Metz, C.N., Doty, S.B., Donnelly, T., and Bucala, R.: **An essential role for macrophage migration inhibitory factor in the tuberculin delayed-type hypersensitivity reaction.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:277–282.

Kalish, R.S., Wood, J.A., and LaPorte, A.: **Processing of urushiol (poison ivy) hapten by both endogenous and exogenous pathways for presentation to T cells *in vitro*.** *J. Clin. Invest.* 1994, **93**:2039–2047.

Kimber, I., and Dearman, R.J.: **Allergic contact dermatitis: the cellular effectors.** *Contact Dermatitis* 2002, **46**:1–5.

Larsen, C.G., Thomsen, M.K., Gesser, B., Thomsen, P.D., Deleuran, B.W., Nowak, J., Skodt, V., Thomsen, H.K., Deleuran, M., Thestrup Pedersen, K., *et al.*: **The delayed-type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8. Inhibition of a tuberculin skin reaction by an anti-IL-8 monoclonal antibody.** *J. Immunol.* 1995, **155**:2151–2157.

Mark, B.J., and Slavin, R.G.: **Allergic contact dermatitis.** *Med. Clin. North Am.* 2006, **90**:169–185.

Muller, G., Saloga, J., Germann, T., Schuler, G., Knop, J., and Enk, A.H.: **IL-12 as mediator and adjuvant for the induction of contact sensitivity *in vivo*.** *J. Immunol.* 1995, **155**:4661–4668.

Tsuji, R.F., Szczepanik, M., Kawikova, I., Paliwal, V., Campos, R.A., Itakura, A., Akahira-Azuma, M., Baumgarth, N., Herzenberg, L.A., and Askenase, P.W.: **B cell-dependent T cell responses: IgM antibodies are required to elicit contact sensitivity.** *J. Exp. Med.* 2002, **196**:1277–1290.

Vollmer, J., Weltzien, H.U., and Moulon, C.: **TCR reactivity in human nickel allergy indicates contacts with complementarity-determining region 3 but excludes superantigen-like recognition.** *J. Immunol.* 1999, **163**:2723–2731.

13-20 La mutación en las moléculas reguladoras de la inflamación puede ocasionar respuestas inflamatorias de hipersensibilidad que producen “enfermedades autoinflamatorias”

Chae, J.J., Komarow, H.D., Cheng, J., Wood, G., Raben, N., Liu, P.P., and Kastner, D.L.: **Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis.** *Mol. Cell* 2003, **11**:591–604.

Delpech, M., and Grateau, G.: **Genetically determined recurrent fevers.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:539–542.

Drenth, J.P., and van der Meer, J.W.: **Hereditary periodic fever.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1748–1757.

Hoffman, H.M., Mueller, J.L., Broide, D.H., Wanderer, A.A., and Kolodner, R.D.: **Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome.** *Nat. Genet.* 2001, **29**:301–305.

Houten, S.M., Frenkel, J., Rijkers, G.T., Wanders, R.J., Kuis, W., and Waterham, H.R.: **Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome.** *Hum. Mol. Genet.* 2002, **11**:3115–3124.

INFEVERS [http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers].

Inohara, N., Ogura, Y., and Nunez, G.: **Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens.** *Curr. Opin. Microbiol.* 2002, **5**:76–80.

Kastner, D.L., O’Shea, J.J.: **A fever gene comes in from the cold.** *Nat. Genet.* 2001, **29**:241–242.

McDermott, M.F., Aksentijevich, I., Galon, J., McDermott, E.M., Ogunkolade, B. W., Centola, M., Mansfield, E., Gadina, M., Karenko, L., Pettersson, T., *et al.*: **Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.** *Cell* 1999, **97**:133–144.

Stehlik, C., and Reed, J.C.: **The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation.** *J Exp Med.* 2004, **200**:551–558.

Wise, C.A., Gillum, J.D., Seidman, C.E., Lindor, N.M., Veile, R., Bashiardes, S., and Lovett, M.: **Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder.** *Hum. Mol. Genet.* 2002, **11**:961–969.

13-21 La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria relativamente común con una etiología compleja

Beutler, B.: **Autoimmunity and apoptosis: the Crohn's connection.** *Immunity* 2001, **15**:5–14.

Bonen, D.K., Ogura, Y., Nicolae, D.L., Inohara, N., Saab, L., Tanabe, T., Chen, F. F., Foster, S.J., Duerr, R.H., Brant, S.R., *et al.*.: **Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan.** *Gastroenterology* 2003, **124**:140–146.

Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P.J., Mirza, M.M., Mascheretti, S., Fisher, S., Frenzel, H., King, K., Hasselmeyer, A., Macpherson, A.J., *et al.*: **Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations.** *Lancet* 2001, **357**:1925–1928.

Hugot, J.P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J.P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C.A., Gassull, M., *et al.*: **Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.** *Nature* 2001, **411**:599–603.

Marks, D.J., Harbord, M.W., MacAllister, R., Rahman, F.Z., Young, J., Al-Lazikani, B., Lees, W., Novelli, M., Bloom, S., and Segal, A.W.: **Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation.** *Lancet* 2006, **367**:668-678.

Wang, X., Kuivaniemi, H., Bonavita, G., Mutkus, L., Mau, U., Blau, E., Inohara, N., Nunez, G., Tromp, G., and Williams, C.J.: **CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy.** *Arthritis Rheum.* 2002, **46**:3041–3045.

Autoinmunidad y trasplante

14

En el capítulo 13 se explicó de qué manera los antígenos ambientales pueden desencadenar respuestas de inmunidad adaptativa adversas y cómo esto puede ocasionar enfermedades graves a través de reacciones alérgicas y de hipersensibilidad. En este capítulo se analizan las respuestas adversas a otras dos categorías de antígenos de importancia médica: los expresados en las células y los expresados en los tejidos del organismo. Los primeros constituyen respuestas a antígenos de las células y de los tejidos propios de los individuos. La respuesta a los antígenos propios se denomina **autoinmunidad** y puede desencadenar **enfermedades autoinmunitarias** que se caracterizan por lesión de los tejidos. La segunda es la respuesta a los antígenos no propios de órganos trasplantados que conduce a un **rechazo del injerto**.

El reordenamiento génico que ocurre durante el desarrollo de los linfocitos en los órganos linfoides centrales es fortuito y por tanto es inevitable que ocasione la generación de algunos linfocitos con afinidad por los antígenos propios. Éstos por lo general son retirados del repertorio y mantenidos bajo control mediante diversos mecanismos, muchos de los cuales ya se han comentado en el capítulo 7. Generan un estado de **autotolerancia** en la cual el sistema inmunitario de un individuo no ataca a los tejidos normales del organismo. La autoinmunidad representa la avería o la ineficacia de los mecanismos de autotolerancia. Por tanto, primero se analizarán de nuevo los mecanismos que mantienen el repertorio de linfocitos autotolerantes y de qué manera éstos fallan. Luego se describirán las enfermedades autoinmunitarias específicas que ilustran los diversos mecanismos patógenos mediante los cuales la autoinmunidad puede lesionar el organismo. Otro aspecto que se considerará es de qué manera los factores genéticos y ambientales predisponen a la autoinmunidad o la desencadenan. En la parte restante del capítulo se describen las respuestas inmunitarias adaptativas a los antígenos hísticos no propios que ocasionan rechazo de trasplante.

Generación e interrupción de la autotolerancia

Para generar autotolerancia, el sistema inmunitario debe tener la capacidad de distinguir los linfocitos que reaccionan a lo propio de los que no lo hacen a medida que se desarrollan. Según se mencionó en el capítulo 7, el sistema inmunitario aprovecha la ventaja de los marcadores sustitutivos de lo propio y de lo no propio para identificar y eliminar linfocitos potencialmente autorreactivos. Pese a esto, algunos linfocitos autorreactivos escapan a la eliminación, abandonan el timo y ulteriormente pueden activarse para ocasionar enfermedades autoinmunitarias. En parte, la autorreactividad ocurre a causa de que el reconocimiento de la reactividad a lo propio es indirecto y por tanto imperfecto. Además, muchos linfocitos con algún grado de autorreactividad también pueden elaborar una respuesta inmunitaria a antígenos extraños; por tanto, si se eliminasen todos los linfocitos débilmente autorreactivos, se alteraría la función del sistema inmunitario.

14-1 Una función decisiva del sistema inmunitario es distinguir lo propio de lo ajeno

El sistema inmunitario dispone de mecanismos efectores muy potentes que pueden eliminar una amplia gama de microorganismos patógenos. En las primeras fases del estudio de la inmunidad se descubrió que éstos podrían, si se ponían en contra del hospedador, ocasionar lesiones graves a los tejidos. El concepto de la autoinmunidad fue presentado inicialmente a principios del siglo XX por **Paul Ehrlich**, quien lo describió como "*horror autotoxicus*". Las respuestas autoinmunitarias son semejantes a las respuestas inmunitarias normales a los microorganismos patógenos por cuanto son activadas de forma específica por los antígenos, en este caso los antígenos contra lo propio o **autoantígenos**, y originan células efectoras autorreactivas y anticuerpos, denominados **autoanticuerpos**, contra el autoantígeno. Cuando se presentan reacciones a tejidos propios y luego son reguladas en forma inadecuada, ocasionan diversos síndromes crónicos llamados enfermedades autoinmunitarias. Estos síndromes son muy variados en su gravedad, en los tejidos que afectan y en los mecanismos efectores que son más importantes para ocasionar lesiones (fig. 14-1).

Con la excepción de la artritis reumatoide y de la tiroiditis, las enfermedades autoinmunitarias individualmente son poco comunes, pero en conjunto afectan a casi el 5% de las poblaciones de países occidentales. Su rareza relativa indica que el sistema inmunitario en su evolución ha creado múltiples mecanismos para prevenir la lesión de tejidos propios. El principio más fundamental inherente a estos mecanismos es la distinción entre lo propio y lo ajeno, pero esta distinción no es fácil de lograr. Las células B reconocen la forma tridimensional de un epítopo en un antígeno y un epítopo de un microorganismo patógeno puede ser indistinguible de uno presente en el ser humano. Asimismo, los péptidos cortos que derivan del procesamiento de antígenos de microorganismos patógenos pueden ser idénticos a los péptidos propios. Entonces, ¿cómo un linfocito sabe qué es realmente lo "propio" si no hay rúbricas moleculares singulares de ello?

El primer mecanismo propuesto para distinguir entre lo propio y lo ajeno fue que el reconocimiento del antígeno por un linfocito inmaduro genera una señal negativa que produce muerte o inactivación del linfocito. En consecuencia, se consideró que "lo propio" comprende las moléculas reconocidas por un linfocito poco después que ha comenzado a expresar su receptor de antígeno. De hecho, éste es un mecanismo importante para inducir la autotolerancia en los linfocitos que se desarrollan en el timo y en la médula ósea (véanse las secciones 7-20 y 7-21). La tolerancia inducida en esta etapa se conoce como **tolerancia central**. Los linfocitos recién formados son muy sensibles a la inactivación por señales potentes a través de sus receptores de antígeno, mientras que las mismas activarían un linfocito maduro.

Otra cualidad antigénica que se correlaciona con lo propio es la concentración elevada y constante de antígenos. Muchas proteínas propias son expresadas por cada célula del organismo o de manera abundante en los tejidos conjuntivos

Enfermedad	Mecanismos de la enfermedad	Consecuencias
Enfermedad de Graves	Autoanticuerpos contra el receptor de hormona estimulante de la tiroides	Hipertiroidismo: producción excesiva de hormonas tiroideas
Artritis reumatoide	Células T autorreactivas contra antígenos de la sinovia articular	Inflamación articular y destrucción que produce artritis
Tiroiditis de Hashimoto	Autoanticuerpos y células T autorreactivas contra antígenos tiroideos	Destrucción de tejido tiroideo que desencadena hipotiroidismo: producción deficiente de hormonas tiroideas
Diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus insulinodependiente, IDDM)	Células T autorreactivas contra antígenos de células de los islotes del páncreas	Destrucción de células β de los islotes del páncreas que desencadena la falta de producción de insulina
Esclerosis múltiple	Células T autorreactivas contra antígenos cerebrales	Formación de placas escleróticas en el cerebro con destrucción de las vainas de mielina que rodean los axones de las células nerviosas y provoca debilidad muscular, ataxia y otros síntomas
Lupus eritematoso diseminado	Autoanticuerpos y células T autorreactivas contra DNA, proteínas de cromatina y antígenos de ribonucleoproteína ubicua	Glomerulonefritis, vasculitis y exantema
Síndrome de Sjögren	Autoanticuerpos y células T autorreactivas contra antígenos de ribonucleoproteína	Infiltración linfocítica de glándulas exocrinas que provoca xeroftalmía y/o xerostomía; pueden estar afectados otros órganos, lo cual origina enfermedad sistémica

Fig. 14-1. Algunas enfermedades autoinmunitarias comunes. Las enfermedades enunciadas figuran entre las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes y se utilizan como ejemplos en esta parte del capítulo. Más adelante se presenta una lista y un análisis más detallados de las enfermedades autoinmunitarias.

Véanse diversos casos

y pueden proporcionar potentes señales a los linfocitos e incluso los linfocitos maduros pueden volverse tolerantes a un antígeno o ser **tolerizados**, por medio de señales potentes y constantes a través de sus receptores de antígeno. En cambio, los microorganismos patógenos y otros antígenos extraños son introducidos en el sistema inmunitario de manera súbita y las concentraciones de sus antígenos aumentan con rapidez en forma exponencial a medida que los microorganismos patógenos se replican en las primeras etapas de una infección. Los linfocitos maduros indiferenciados se armonizan para responder mediante activación a un incremento súbito en las señales de antígeno-receptor.

Un tercer mecanismo para distinguir entre lo propio y lo ajeno depende del sistema inmunitario innato, el cual proporciona señales que son decisivas para permitir la activación de una respuesta inmunitaria adaptativa a la infección (véase cap. 2). Cuando no hay una infección, no se generan estas señales. En estas circunstancias, el encuentro de un linfocito indiferenciado con un autoantígeno, sobre todo cuando la célula presentadora de antígeno no expresa moléculas coestimuladoras, tiende a desencadenar una señal negativa, desactivadora, más que ninguna señal (véase la sección 7-26). Este mecanismo de tolerancia es muy importante para los antígenos que se encuentran fuera del timo y de la médula ósea. A la tolerancia inducida en el repertorio de linfocitos maduros una vez que las células han abandonado los órganos linfoides centrales se le conoce como **tolerancia periférica**.

Por consiguiente, los linfocitos utilizan varios indicios para distinguir los ligandos propios de los ajenos: el encuentro con el ligando cuando el linfocito todavía es inmaduro; una concentración elevada y constante de ligando; y la situación del ligando ante la falta de señales coestimuladoras. No obstante, todos estos mecanismos son propensos a errores en virtud de que ninguno de ellos distingue en concreto un ligando propio de uno extraño a nivel molecular. Por tanto, el sistema inmunitario dispone de varios mecanismos adicionales para controlar las respuestas autoinmunitarias en caso de que comiencen.

14-2 Múltiples mecanismos de tolerancia normalmente previenen la autoinmunidad

Los mecanismos que normalmente previenen la autoinmunidad pueden considerarse como una sucesión de puntos de verificación. Cada uno de estos es en parte eficaz para prevenir respuestas contra lo propio y todos ellos en conjunto tienen una acción sinérgica que permite una protección eficiente contra la autoinmunidad sin inhibir la capacidad del sistema inmunitario para instaurar respuestas eficaces contra los microorganismos patógenos. Los mecanismos de tolerancia central eliminan linfocitos potentemente autorreactivos recién formados. Por otra parte, los linfocitos autorreactivos maduros que no perciben lo propio con intensidad en los órganos linfoides centrales (por ejemplo, en virtud de que sus autoantígenos cognados no se expresan allí) pueden ser destruidos o inactivados en la periferia. Los principales mecanismos de la tolerancia periférica son la anergia (falta de reactividad funcional), el agotamiento (muerte celular apoptósica) y la supresión por las células T reguladoras (T_{reg}) (fig. 14-2).

Cada punto de verificación logra un equilibrio entre la prevención de la autoinmunidad pero sin alterar demasiado la inmunidad y en combinación proporcionan una defensa global eficaz contra las enfermedades autoinmunitarias. Es relativamente fácil encontrar interrupciones aisladas de una o incluso más capas de protección, aun en los individuos sanos. Por consiguiente, la activación de los linfocitos autorreactivos no necesariamente equivale a enfermedad autoinmunitaria. De hecho, un bajo nivel de autorreactividad es fisiológico y decisivo para la función inmunitaria normal. Los autoantígenos ayudan a formar el repertorio de los linfocitos maduros y la supervivencia de las células T y de las B indiferenciadas en la periferia exige la exposición persistente a los autoantígenos (véase el cap. 7). Se presenta una enfermedad autoinmunitaria sólo cuando suficientes salvaguardas son superadas y esto provoca una reacción persistente a lo propio que incluye la generación de células y moléculas efectoras que destruyen tejidos. Si bien no se conocen por completo los mecanismos mediante los cuales ocurre esto, se considera que la autoinmunidad se debe a una combinación de susceptibilidad genética, degradación de los mecanismos de tolerancia naturales y detonantes ambientales como las infecciones (fig. 14-3).

Fig. 14-2. La autotolerancia depende de la acción concertada de diversos mecanismos que operan en diferentes sitios y etapas de desarrollo. Se enuncian las diferentes formas en las cuales el sistema inmunitario impide la activación de los linfocitos autorreactivos y las lesiones causadas por ellos, así como el mecanismo específico y el lugar en el que ocurre predominantemente tal tolerancia.

Capas de autotolerancia

Tipo de tolerancia	Mecanismo	Sitio de acción
Tolerancia central	Deleción Edición	Timo Médula ósea
Segregación de antígenos	Barrera física para el acceso del autoantígeno al sistema linfoide	Órganos periféricos (p. ej., tiroides, páncreas)
Anergia periférica	Inactivación celular mediante señalización débil sin coestímulo	Tejido linfoide secundario
Células reguladoras	Supresión por citocinas, señales intercelulares	Tejido linfoide secundario y sitios de inflamación
Desviación de citocinas	Diferenciación en células T_H2, que limitan la secreción de citocinas inflamatorias	Tejido linfoide secundario y sitios de inflamación
Deleción clonal	Apoptosis posterior a la activación	Tejido linfoide secundario y sitios de inflamación

14-3 La deleción central o la inactivación de los linfocitos recién formados es el primer punto de verificación de la autotolerancia

En el capítulo 7 se describen con detalle los mecanismos de tolerancia central, que retiran linfocitos potentemente autorreactivos y que son los puntos de verificación más importantes en la autotolerancia. Sin ellos, el sistema inmunitario sería muy autorreactivo y la autoinmunidad letal sin duda se presentaría en el nacimiento. Es improbable que otros mecanismos de tolerancia de acción ulterior fuesen suficientes para compensar la ineficacia de la eliminación de los linfocitos autorreactivos durante su desarrollo primario. De hecho, no existen enfermedades autoinmunitarias que sean atribuibles a una ineficacia completa de estos mecanismos básicos, aunque algunos se relacionan con un fracaso parcial en la tolerancia central.

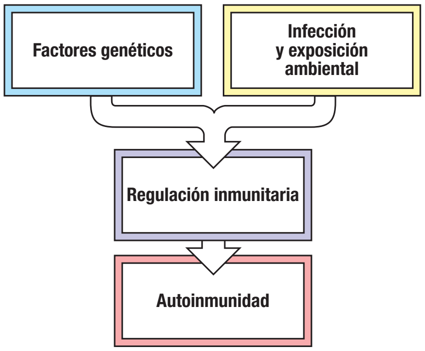


Fig. 14-3. Requisitos para la presentación de las enfermedades autoinmunitarias. En individuos con predisposición genética, la autoinmunidad puede ser desencadenada como resultado de la ineficacia de los mecanismos de tolerancia intrínsecos o de inductores ambientales como las infecciones, o de ambos factores a la vez.

La autotolerancia generada en los órganos linfoides centrales es eficaz, pero por mucho tiempo se consideró que muchos autoantígenos no se expresaban en el timo ni en la médula ósea y que los mecanismos periféricos debían ser la única forma de generar tolerancia a ellos. Sin embargo, en la actualidad resulta claro que muchos (si no es que todos) los antígenos específicos de tejido, como la insulina, son expresados en realidad en el timo por un subgrupo de células semejantes a las dendríticas y por consiguiente puede generarse centralmente la autotolerancia contra estos antígenos. Aún no se ha dilucidado por completo de qué manera estos genes "periféricos" son activados de forma ectópica en el timo, pero se ha descubierto una clave importante. Se considera que un factor de transcripción individual AIRE (que significa regulador autoinmunitario) es la causa de la activación de muchos genes periféricos en el timo (véase la sección 7-20). El gen *AIRE* es defectuoso en pacientes con una forma hereditaria poco común de autoinmunidad, **APECED (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica)**, que provoca la destrucción de múltiples tejidos endocrinos, entre ellos los islotes pancreáticos productores de insulina. A esta enfermedad también se le conoce como síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS-1). Los ratones manipulados mediante técnicas de ingeniería para suprimir el gen *AIRE* presentan un síndrome similar, aunque no parecen ser susceptibles a infecciones micóticas como la candidiasis. Es muy importante que estos ratones ya no expresen muchos de los genes periféricos en el timo. Esto vincula la proteína de AIRE con la expresión de estos genes y también indica que una incapacidad para expresarlos en el timo desencadena enfermedad autoinmunitaria (fig. 14-4). La autoinmunidad que acompaña a la deficiencia de AIRE tarda en desarrollarse y no siempre afecta a todos los posibles órganos diana. De manera que así como resalta la importancia de la tolerancia central, la enfermedad muestra que otras capas del control de la tolerancia desempeñan una función importante.

Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica

14-4 Los linfocitos que fijan autoantígenos con afinidad relativamente baja por lo general los ignoran pero en algunas circunstancias se vuelven activos

Algunos linfocitos con una afinidad relativamente baja por los autoantígenos no responden a ellos, escapan del todo de los mecanismos de tolerancia y pueden considerarse como "ignorantes" de lo propio (véase la sección 7-6). Tales células ignorantes pero con latencia autorreactiva pueden incorporarse en las respuestas autoinmunitarias si el estímulo tiene la potencia suficiente. Uno de estos estímulos podría ser la infección. Las células T indiferenciadas con baja afinidad por un autoantígeno ubicuo pueden activarse si encuentran una célula dendrítica activada que presenta ese antígeno y expresa altas concentraciones de señales coestimuladoras como resultado de la existencia de una infección.

Una situación concreta en la cual los linfocitos ignorantes pueden activarse ocurre cuando sus autoantígenos también son los ligandos para los receptores de tipo Toll (TLR). Estos receptores suelen considerarse receptores de reconocimiento de patrones específicos para los patrones moleculares relacionados con los microorganismos patógenos (véase la sección 2-7), pero estos patrones no son exclusivos de microorganismos patógenos y pueden encontrarse entre las moléculas propias. Un ejemplo de este tipo de autoantígeno potencial son las secuencias

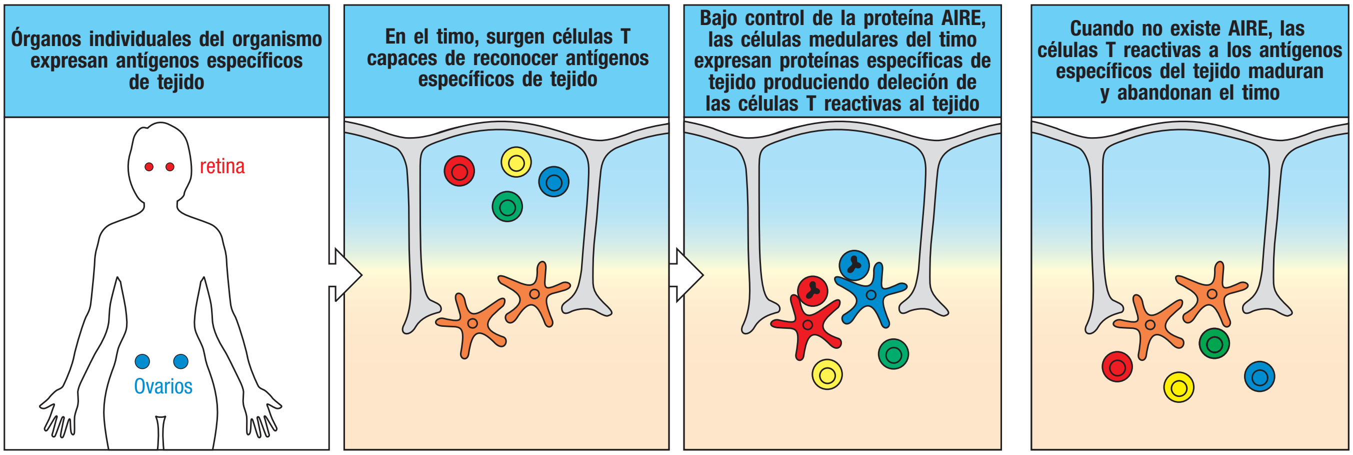
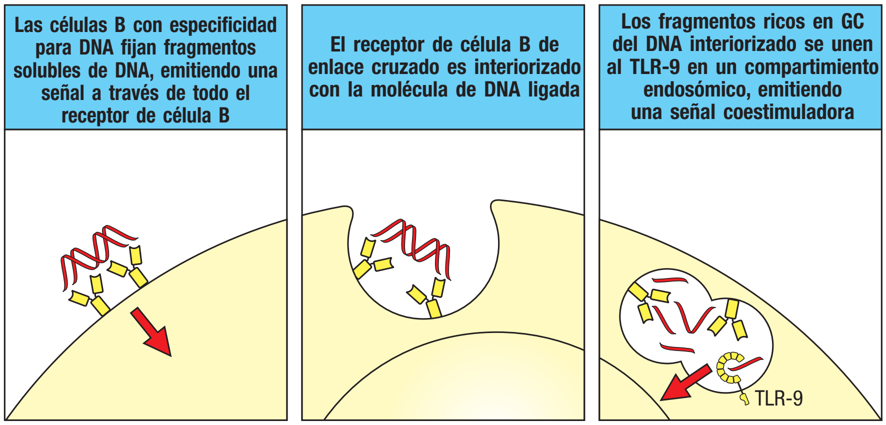

Órganos individuales del organismo expresan antígenos específicos de tejido
retina
Ovarios
En el timo, surgen células T capaces de reconocer antígenos específicos de tejido
Bajo control de la proteína AIRE, las células medulares del timo expresan proteínas específicas de tejido produciendo deleción de las células T reactivas al tejido
Cuando no existe AIRE, las células T reactivas a los antígenos específicos del tejido maduran y abandonan el timo

Fig. 14-4. El gen "regulador autoinmunitario" AIRE favorece la expresión de algunos antígenos específicos de tejido en las células medulares tímicas, ocasionando la deleción de timocitos inmaduros que pueden reaccionar con estos antígenos. Si bien el timo expresa muchos genes y por tanto autoproteínas, comunes a todas las células, no está claro de qué manera los antígenos que son específicos para los tejidos especializados, como la retina o los ovarios (primer panel), acceden al timo para favorecer la selección negativa de timocitos autorreactivos inmaduros. Ahora se sabe que un gen denominado *AIRE* favorece la expresión de muchas proteínas específicas de tejido en las células medulares tímicas. Algunos timocitos en desarrollo podrán reconocer estos antígenos específicos de tejido (segundo panel). Los péptidos de estas proteínas son presentados a los timocitos en desarrollo conforme experimentan selección negativa en el timo (tercer panel), ocasionando la deleción de estas células. Ante la falta de *AIRE,* no ocurre tal deleción; en cambio, los timocitos autorreactivos maduran y son exportados a la periferia (cuarto panel), donde podrían causar enfermedades autoinmunitarias. De hecho, las personas y los ratones que no expresan el gen *AIRE* desarrollan un síndrome autoinmunitario denominado APECED, o poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica.

de CpG no metiladas del DNA que son reconocidas por los TLR-9. La secuencia CpG no metilada normalmente es mucho más común en el DNA bacteriano que en el de los mamíferos, pero está enriquecida en las células de estos últimos que experimentan apoptosis. En una situación en la que ocurre una considerable muerte celular aunada a una depuración inadecuada de fragmentos apoptósicos (posiblemente a causa de una infección), las células B específicas para los componentes de cromatina pueden interiorizar las secuencias de CpG a través de sus receptores de células B. Estas secuencias encuentran a su receptor, el TLR-9, en el interior de la célula, lo cual desencadena una señal coestimuladora que, junto con la señal del receptor de célula B, activa a la célula B anticromatina previamente ignorante (fig. 14-5). Las células B activadas de esta manera producen autoanticuerpos anticromatina y también pueden funcionar como células presentadoras de antígeno para las células T autorreactivas. Asimismo, se ha demostrado que los complejos de ribonucleoproteína que contienen RNA rico en uridina activan a las células B indiferenciadas mediante la fijación de RNA por el TLR-7 o por el TLR-8. Los autoanticuerpos contra DNA, las proteínas de cromatina y las ribonucleoproteínas son producidas en el lupus eritematoso diseminado (SLE), una enfermedad autoinmunitaria, y éste puede ser uno de los mecanismos por los cuales las células B autorreactivas son estimuladas para producirlos. Estas observaciones cuestionan el concepto de que los receptores de tipo Toll son completamente fiables para distinguir lo propio de lo ajeno; a su función propuesta en la autoinmunidad se le ha denominado la "hipótesis de Toll".

Otro mecanismo por el cual los linfocitos ignorantes pueden ser reclutados para su acción es modificando la disponibilidad o la forma de un autoantígeno. Algunos antígenos por lo general se encuentran dentro de las células y no tienen contacto con los linfocitos, pero pueden ser liberados como resultado de necrosis o inflamación masiva de los tejidos. Estos antígenos pueden entonces activar células T y células B hasta ahora ignorantes y esto desencadenar autoinmunidad. Esto puede presentarse después de un infarto del miocardio, cuando una respuesta autoinmunitaria es detectable algunos días después de la liberación de antígenos cardiacos. Es típico que estas reacciones sean transitorias y cesen cuando se han retirado los autoantígenos. Sin embargo, cuando los mecanismos de depuración son inadecuados o genéticamente deficientes, pueden continuar y ocasionar enfermedad autoinmunitaria clínica.


Las células B con especificidad para DNA fijan fragmentos solubles de DNA, emitiendo una señal a través de todo el receptor de célula B

El receptor de célula B de enlace cruzado es interiorizado con la molécula de DNA ligada

Los fragmentos ricos en GC del DNA interiorizado se unen al TLR-9 en un compartimiento endosómico, emitiendo una señal coestimuladora

Fig. 14-5. Los autoantígenos que son reconocidos por los receptores de tipo Toll pueden activar células B autorreactivas al proporcionar coestimulación. El TLR-9 favorece la activación de células B específicas para DNA, un autoanticuerpo común en la enfermedad autoinmunitaria lupus eritematoso diseminado (SLE) (véase la fig. 14-1). Si bien las células B con una gran afinidad por el DNA son eliminadas en la médula ósea, algunas de estas células específicas de DNA con menor afinidad escapan y persisten en la periferia pero por lo general no son activadas. En algunas circunstancias y en individuos genéticamente susceptibles, es posible que aumente la concentración de DNA y origine la ligadura de suficientes receptores de célula B para iniciar la activación de estas células B, las cuales emiten señales a través de su receptor (panel izquierdo) pero también captan el DNA (panel central) y lo descargan en un compartimiento endosómico (panel derecho). Aquí el DNA tiene acceso al TLR-9, el cual reconoce el DNA que está enriquecido en secuencias de CpG no metiladas. Tales secuencias enriquecidas con CpG son mucho más comunes en el DNA microbiano que en el eucariótico y normalmente esto le permite al TLR-9 distinguir los microorganismos patógenos de lo propio. No obstante, el DNA de las células apoptósicas de los mamíferos tiene una gran cantidad de secuencias CpG no metiladas y la célula B con DNA específico también concentra el DNA propio en el compartimiento endosómico. Esto brinda suficiente ligando para activar el TLR-9, potenciando así la activación de la célula B con DNA específico y provocando por último la producción de autoanticuerpos contra DNA.

Algunos autoantígenos se encuentran en gran cantidad pero por lo general en una forma no inmunógena. La IgG representa un buen ejemplo en virtud de que hay gran cantidad de la misma en la sangre y en otros sitios extracelulares. Las células B específicas de la región constante de IgG no suelen ser activadas en virtud de que la IgG es monomérica y no puede formar enlaces cruzados con el receptor de célula B. Sin embargo, cuando se crean complejos inmunitarios después de una infección grave o de una inmunización, se encuentra suficiente IgG en forma multivalente para evocar una respuesta de estas células B por lo demás ignorantes. El autoanticuerpo anti-IgG que producen se conoce como **factor reumatoide** en virtud de que suele encontrarse en la artritis reumatoide. De nuevo, esta respuesta por lo general es breve, siempre y cuando se depuren con rapidez los complejos inmunitarios.

Ocurre una situación singular en los órganos linfoides periféricos cuando las células B activadas experimentan hipermutación somática en los centros germinales (véase la sección 9-7). Esto puede dar por resultado que algunas células B ya activadas se vuelvan autorreactivas o incrementen su afinidad por un autoantígeno (fig. 14-6). Al igual que los linfocitos ignorantes que se mencionaron con anterioridad, tales células B autorreactivas habrían soslayado todos los demás mecanismos de tolerancia pero ahora se convertirían en una fuente de autoanticuerpos potencialmente patógenos. Sin embargo, parece haber un mecanismo para controlar las células B del centro germinal que han adquirido afinidad por lo propio. En este caso, es posible que el autoantígeno se encuentre dentro del centro germinal, en tanto que es menos probable que sea un microorganismo patógeno. La célula B autorreactiva e hipermutada encuentra un enlace cruzado intenso de su receptor de célula B en el centro germinal, experimenta apoptosis en vez de proliferación adicional.

14-5 Los antígenos en los sitios con privilegio inmunitario no inducen un ataque inmunitario pero pueden servir como blancos

Artritis reumatoide

Los injertos de tejidos implantados en algunos sitios del organismo no desencadenan respuestas inmunitarias. Por ejemplo, el cerebro y la cámara anterior del ojo son sitios en los cuales se pueden injertar tejidos sin inducir rechazo. Estos sitios se denominan **sitios con privilegio inmunitario** (fig. 14-7). Originalmente se consideraba que el privilegio inmunitario derivaba de que los antígenos no abandonaban los sitios privilegiados y desencadenaban respuestas inmunitarias. Estudios subsiguientes han demostrado que los antígenos salen de estos sitios y que interaccionan con las células T. Sin embargo, en vez de originar una respuesta inmunitaria destructiva, inducen tolerancia o una respuesta que no destruye el tejido.

Los sitios inmunitariamente privilegiados al parecer son raros en tres formas. En primer lugar, la comunicación entre el sitio privilegiado y el organismo es atípica debido a que el líquido extracelular en estos lugares no pasa a través de los vasos linfáticos convencionales, si bien las proteínas ubicadas en estos sitios los abandonan y pueden tener efectos inmunitarios. Los sitios privilegiados por lo general están rodeados de barreras de tejido que excluyen a los linfocitos indiferenciados. El cerebro, por ejemplo, es resguardado por la barrera hematoencefálica. En segun-

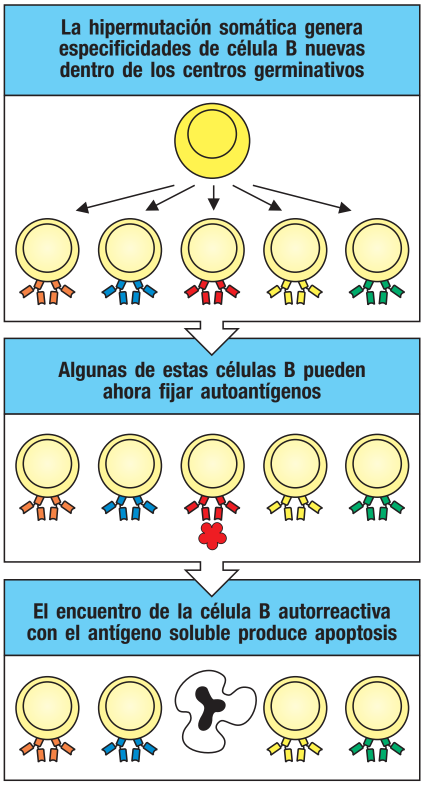

La hipermutación somática genera especificidades de célula B nuevas dentro de los centros germinativos
Algunas de estas células B pueden ahora fijar autoantígenos
El encuentro de la célula B autorreactiva con el antígeno soluble produce apoptosis

Fig. 14-6. Eliminación de las células B autorreactivas en los centros germinales. Durante la hipermutación somática en los centros germinales (panel superior), pueden aparecer células B con receptores de célula B autorreactivos. La fijación del autoantígeno soluble a estos receptores (panel central) induce a la apoptosis de células B autorreactivas al señalizar a través del receptor de antígeno de célula B en la ausencia de células T auxiliares (panel inferior).

do lugar, factores solubles, supuestamente las citocinas, que afectan la evolución de una respuesta inmunitaria son producidos en sitios privilegiados y los abandonan junto con los antígenos. El factor transformador de crecimiento (TGF) β antiinflamatorio al parecer es muy importante en este sentido: los antígenos mezclados con TGF-β parecen desencadenar principalmente respuestas de células T que no lesionan tejidos, como las respuestas de T_H2 no inflamatorias en vez de las respuestas T_H1. En tercer lugar, la expresión del ligando Fas por los tejidos de sitios con privilegio inmunitario pueden brindar un nivel adicional de protección al desencadenar la apoptosis de linfocitos portadores de Fas que entran en estos sitios. No está bien dilucidado este último mecanismo de protección, en virtud de que al parecer en algunas circunstancias, la expresión del ligando Fas por los tejidos puede desencadenar una respuesta inflamatoria por medio de los neutrófilos.

De forma paradójica, los antígenos secuestrados en sitios con privilegio inmunitario suelen ser blanco del ataque autoinmunitario; por ejemplo, los autoantígenos del cerebro como la proteína básica de la mielina son activados de forma específica en la enfermedad autoinmunitaria **esclerosis múltiple**, una enfermedad desmielinizante, inflamatoria y crónica del sistema nervioso central (fig. 14-1). Por tanto, resulta claro que la tolerancia normalmente mostrada a este antígeno no puede deberse a la deleción clonal de las células T autorreactivas. En el trastorno **encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE)**, un modelo de esclerosis múltiple en el ratón, los roedores se enferman sólo cuando deliberadamente son inmunizados con la proteína básica de la mielina, la cual produce infiltración considerable del cerebro con linfocitos T_H1 portadores de antígeno específico.

Esclerosis múltiple

Esto demuestra que por lo menos algunos antígenos expresados en sitios de privilegio inmunitario no inducen tolerancia ni la activación de linfocitos en circunstancias normales, pero si los linfocitos autorreactivos son activados en otras partes, estos autoantígenos pueden convertirse en blancos del ataque autoinmunitario. Parece plausible que las células T específicas para antígenos secuestrados en sitios de privilegio inmunitario se encuentren en un estado de ignorancia inmunitaria. Otras pruebas derivan de la enfermedad ocular **oftalmía simpática** (fig. 14-8). Si se desgarra un ojo a causa de un golpe u otro traumatismo, puede ocurrir una respuesta autoinmunitaria a las proteínas oculares, aunque esto sucede en raras ocasiones. Una vez desencadenada la respuesta, a menudo ataca los ojos. Es necesaria la inmunodepresión (y, raras veces, la extirpación del ojo lesionado, la fuente del antígeno) para conservar la vista en el ojo no lesionado.

No es de sorprender que las células T efectoras puedan entrar en sitios inmunitariamente privilegiados: tales sitios pueden infectarse y las células efectoras debe tener la capacidad para entrar en estos lugares durante la infección. Según se comentó en el capítulo 10, las células T efectoras entran en la mayoría de los tejidos después de la activación, pero se observa la acumulación de células sólo cuando el antígeno es reconocido en el sitio, induciendo la producción de citocinas que alteran las barreras de los tejidos.

Sitios de privilegio inmunitario
Cerebro
Ojos
Testículos
Útero (feto)
Saco del carrillo del hámster

Fig. 14-7. Algunos sitios en el organismo tienen privilegio inmunitario. Los injertos de tejido implantados en estos sitios a menudo persisten un tiempo indefinido y los antígenos aplicados en estos sitios no desencadenan respuestas inmunitarias destructivas.

14-6 Las células T autorreactivas que expresan citocinas específicas pueden ser no patógenas o suprimir linfocitos patógenos

En el capítulo 8 se mencionó que durante la evolución de las respuestas inmunitarias normales, las células T CD4 pueden diferenciarse en diversos tipos de células efectoras, a saber T_H1 y T_H2. Estas células secretan diferentes citocinas (interferón (IFN)-γ y factor de necrosis tumoral (TNF)-α para T_H1, e interleucina (IL)-4, IL-5, IL-10 e IL-13 para T_H2) y ejercen diferentes efectos sobre las células presentadoras de antígeno, sobre las células B y sobre la depuración de microorganismos patógenos. Un paradigma similar es aplicable a la autoinmunidad. En concreto, determinadas enfermedades autoinmunitarias mediadas por las células T como **la diabetes mellitus de tipo 1** [también conocida como **diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM)**] (véase la fig. 14-1) y la esclerosis múltiple parecen depender de las células T_H1 para ocasionar enfermedad. En cambio, en el lupus eritematoso diseminado la generación de autoanticuerpos parece exigir la presencia tanto de células T_H1 como T_H2. En modelos de diabetes en murinos, cuando se aplicó mediante infusión citocina para influir en la diferenciación de la célula T o cuando se estudiaron ratones con supresión génica predispuestos a la diferenciación de T_H2, se inhibió la aparición de diabetes. En algunos casos, las células T potencialmente patógenas que son específicas de componentes de las células de los islotes del páncreas y que expresan citocinas de T_H2 en vez de T_H1, en realidad suprimen la enfermedad causada por las células T_H1 de la misma especificidad. No obstante, no se ha logrado controlar la enfermedad autoinmunitaria humana mediante el cambio de las características de las citocinas de T_H1 a T_H2, un procedimiento denominado **inmunomodulación**. Otro subgrupo importante de células T CD4, las T reguladoras, pueden resultar más importantes en la prevención natural de las enfermedades autoinmunitarias.

14-7 Las células T reguladoras pueden controlar las respuestas autoinmunitarias en diversas etapas

Las células autorreactivas que han evadido los mecanismos de inducción de tolerancia antes descritos todavía pueden ser reguladas de manera que no ocasionen enfermedad clínica. Esta regulación adopta dos formas: la primera es extrínseca, derivando de las células T reguladoras específicas que ejercen efectos sobre las células T activadas y sobre las células presentadoras de antígenos. La segunda es intrínseca y tiene que ver con límites en el tamaño y la duración de las respuestas inmunitarias que están programadas en los linfocitos mismos. Primero se describirá la participación de las células T reguladoras que se introdujeron en el capítulo 8.

La tolerancia debida a los linfocitos reguladores se distingue de otras formas de autotolerancia por el hecho de que las células T reguladoras tienen el potencial de suprimir a los linfocitos autorreactivos que reconocen antígenos diferentes a los reconocidos por las células T reguladoras. Por consiguiente, este tipo de tolerancia a veces se conoce como **tolerancia reguladora**, **supresión inmunitaria dominante** o **tolerancia infecciosa**. La principal característica de la tolerancia reguladora dominante es que las células reguladoras pueden suprimir a los linfocitos autorreactivos que reconocen una variedad de diferentes autoantígenos, mientras los antígenos se encuentren todos en el mismo tejido o sean presentados por la misma célula presentadora de antígeno (fig. 14-9).

Síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X

Se considera que las células T reguladoras son células T moderadamente autoreactivas que evaden la deleción en el timo y cuando son activadas por los autoantígenos no se diferencian en células que pueden iniciar una respuesta autoinmunitaria; en cambio, se diferencian en células supresoras potentes que inhiben a otras células T autorreactivas que reconocen antígenos en el mismo tejido. Por tanto, muchos investigadores han planteado la hipótesis de que las células T reguladoras podrían

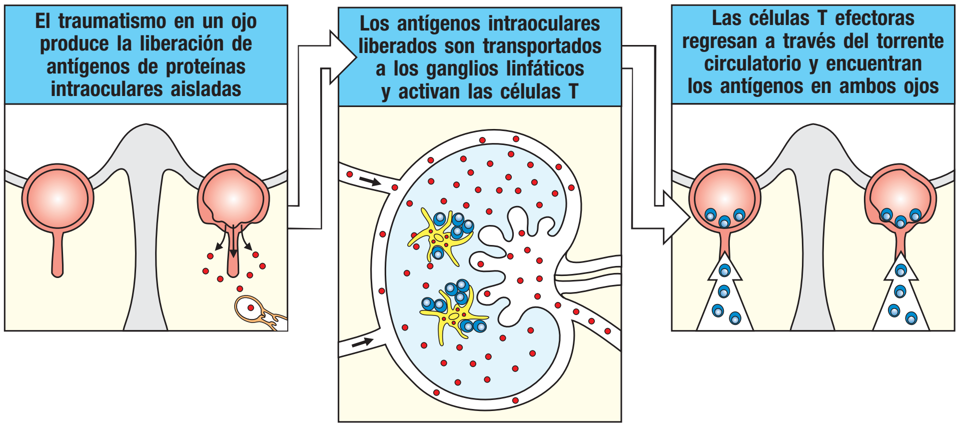

El traumatismo en un ojo produce la liberación de antígenos de proteínas intraoculares aisladas
Los antígenos intraoculares liberados son transportados a los ganglios linfáticos y activan las células T
Las células T efectoras regresan a través del torrente circulatorio y encuentran los antígenos en ambos ojos

Fig. 14-8. La lesión en un sitio con privilegio inmunitario puede desencadenar una respuesta autoinmunitaria. En la enfermedad oftalmía simpática, el traumatismo en un ojo libera los antígenos del ojo aislado hacia los tejidos circundantes, volviéndolos accesibles a las células T. Las células efectoras que son activadas atacan al ojo traumatizado y también se infiltran en el ojo sano y lo atacan. Por consiguiente, aunque los antígenos aislados no provoquen una respuesta por sí mismos, si se induce una respuesta en otra parte servirá de blanco para el ataque.

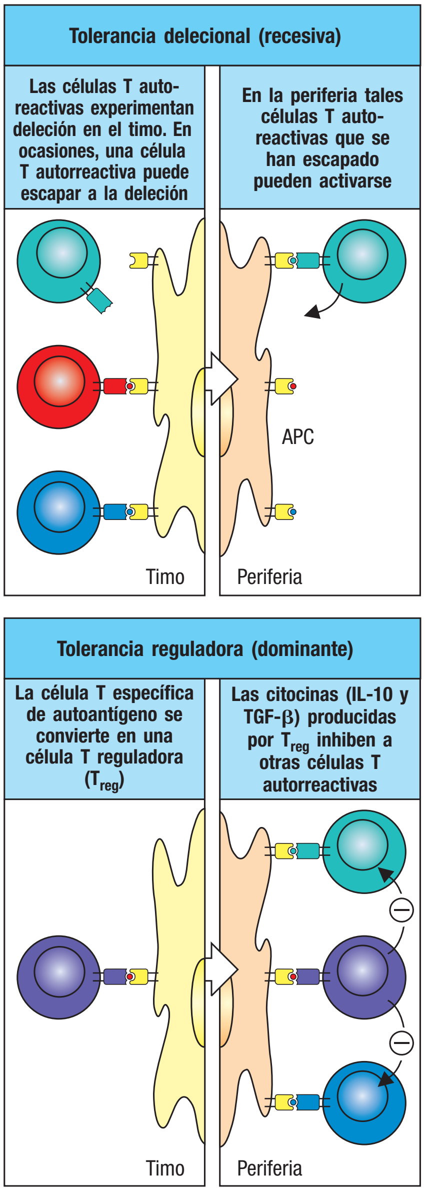

Tolerancia delecional (recesiva)
Las células T autorreactivas experimentan deleción en el timo. En ocasiones, una célula T autorreactiva puede escapar a la deleción
En la periferia tales células T autorreactivas que se han escapado pueden activarse
APC
Timo
Periferia
Tolerancia reguladora (dominante)
La célula T específica de autoantígeno se convierte en una célula T reguladora (T_{reg})
Las citocinas (IL-10 y TGF-β) producidas por T_{reg} inhiben a otras células T autorreactivas
Timo
Periferia

Fig. 14-9. La tolerancia recesiva ocurre cuando se produce deleción de las células T autorreactivas, en tanto que una forma dominante de tolerancia mediada por células T reguladoras puede inhibir múltiples células T autorreactivas que también reconocen el mismo tejido. Según se describió con anterioridad, uno de los principales mecanismos de la autotolerancia es la deleción de las células T autorreactivas en el timo por las células dendríticas tímicas que expresan autoantígenos (arriba a la izquierda). Sin embargo, algunas células autorreactivas pueden no experimentar deleción en virtud de que no está disponible su autoantígeno concreto en la célula que experimenta deleción (arriba a la izquierda, célula turquesa). Tales células T pueden ocasionar lesiones en la periferia si encuentran a su autoantígeno en una célula presentadora de antígeno (APC) y se activan (arriba a la derecha). Un mecanismo que suprime la autorreactividad potencialmente nociva es conocido como tolerancia reguladora (cuadros de abajo). Ésta es mediada por células T reguladoras especializadas (T_{reg}) que se desarrollan en el timo en respuesta a la estimulación débil por antígeno propio que no es suficiente para ocasionar deleción pero que es mayor que lo necesario para la selección positiva simple (abajo a la izquierda). Estas células se desplazan a la periferia, y si encuentran su autoantígeno (abajo a la derecha) en una célula presentadora de antígeno, secretan citocinas inhibitorias como IL-10 y TGF-β que inhiben a todas las células T autorreactivas circundantes, sin importar su especificidad de autoantígeno precisa. Esta es una forma dominante de tolerancia, dado que una sola célula puede regular a muchas otras.

tener potencial terapéutico para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias si pudiesen aislarse y administrarse mediante infusión a los pacientes.

Uno de los tipos de células T reguladoras mejor caracterizadas porta CD4 y CD25 (la cadena α del receptor de IL-2) en su superficie (véase la sección 8-20). Se ha demostrado que desempeñan una función protectora en varios síndromes autoinmunitarios en los ratones, entre ellos inflamación del colon (colitis), diabetes, EAE y lupus eritematoso diseminado. En la figura 14-10 se muestra un modelo propuesto para la resolución de la colitis autoinmunitaria en ratones por las células T CD4 CD25. Los experimentos realizados en modelos de estas enfermedades en ratones muestran que las células T reguladoras CD4 CD25 suprimen la enfermedad cuando se transfieren *in vivo* y que el agotamiento de estas células exacerba o produce enfermedad. Asimismo, se ha demostrado que dichas células T reguladoras previenen o mitigan otros síndromes inmunopatológicos, como la enfermedad de injerto contra hospedador y el rechazo de injerto, que se describen más adelante en este capítulo.

Se ha demostrado la importancia de las células T reguladoras en varias enfermedades autoinmunitarias humanas. Por ejemplo, en pacientes con esclerosis múltiple o con el síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 2 (un síndrome raro en el cual se presentan de forma simultánea dos o más enfermedades autoinmunitarias), la actividad supresora de las células T_{reg} CD4 CD25 es defectuosa, si bien las cifras de éstas son normales. Surge un cuadro diferente derivado de estudios de pacientes con artritis reumatoide activa. Las células T_{reg} CD4 CD25 de sangre periférica de estos pacientes resultaron eficaces para suprimir la proliferación de las células T efectoras propias del paciente *in vitro* pero no suprimieron la secreción de citocinas inflamatorias, incluidos el TNF-α y el IFN-γ, por estas células. En consecuencia, cada vez un mayor número de pruebas respalda la noción de que las células T reguladoras normalmente desempeñan una función importante en la prevención de la autoinmunidad y que esta última puede acompañarse de diversos defectos funcionales en estas células.

Las células T CD4 CD25 no son el único tipo de linfocito regulador que se ha observado. Las células T reguladoras negativas para CD25 incluyen a las células T_H3 identificadas en el sistema inmunitario de las mucosas (véase la sección 11-13) y las células T_R1 caracterizadas *in vitro* (véase la sección 8-20). Las células T_H3 del sistema inmunitario de las mucosas al parecer funcionan deprimiendo o controlando las respuestas inmunitarias en la mucosa, lo cual forma barreras contra el medio externo lleno de microorganismos patógenos. Las células T_R1 pueden generarse *in vitro* tras la estimulación con IL-10 y puede presentarse un tipo similar de células T reguladoras dependientes de IL-10 en la mucosa, pero aún no se ha identificado. La falta de células T_H3 está vinculada con enfermedad autoinmunitaria en el intestino y se ha demostrado en condiciones experimentales que las células T_R1 suprimen la enteropatía inflamatoria en los ratones. El administrar a los

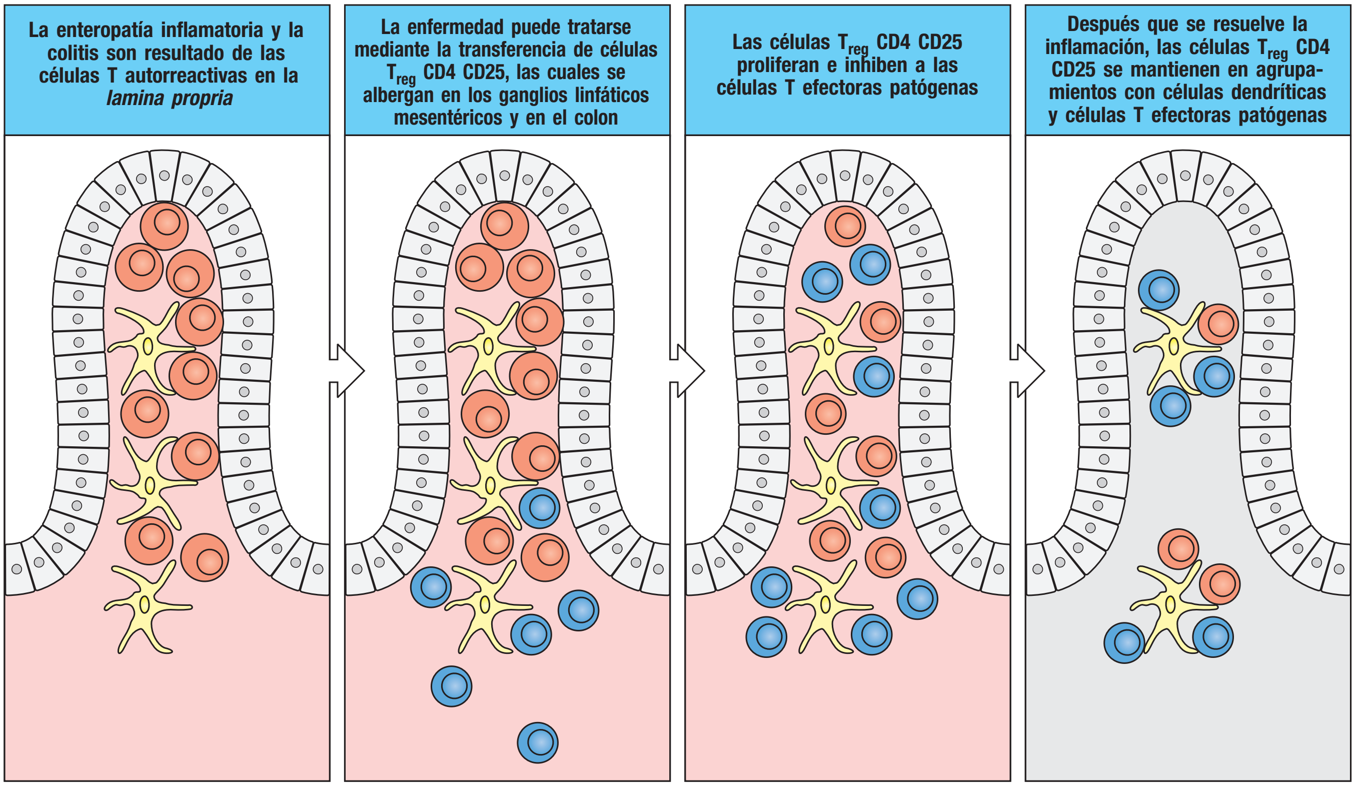

La enteropatía inflamatoria y la colitis son resultado de las células T autorreactivas en la *lamina propria*
La enfermedad puede tratarse mediante la transferencia de células T_{reg} CD4 CD25, las cuales se albergan en los ganglios linfáticos mesentéricos y en el colon
Las células T_{reg} CD4 CD25 proliferan e inhiben a las células T efectoras patógenas
Después que se resuelve la inflamación, las células T_{reg} CD4 CD25 se mantienen en agrupamientos con células dendríticas y células T efectoras patógenas

Fig. 14-10. Las células T reguladoras CD4 CD25 inhiben la colitis al desplazarse hacia el colon y los ganglios linfáticos mesentéricos, donde interaccionan con células T dendríticas y efectoras. Las células T indiferenciadas que contienen algunas clonas autorreactivas (primer panel, células de color rosado) ocasionan colitis cuando son transferidas a ratones con deficiencia de células T. La población no sensibilizada carece de células T_{reg} CD4 CD25, pero si éstas también son transferidas junto con las células T indiferenciadas (segundo panel; las células azules son células T_{reg}), se bloquea la colitis. El mecanismo de bloqueo incluye la migración de las células T_{reg} a los ganglios linfáticos mesentéricos (no mostrados) y más tarde a la *lamina propria* del colon. Las células T_{reg} proliferan y secretan citocinas reguladoras (tercer panel), que incluyen IL-10, lo cual es esencial, e interaccionan con células T dendríticas y autorreactivas, disminuyendo la activación (indicada por el tamaño más pequeño de las células de color rosado) y producen por último la inflamación. Una vez que ésta ha disminuido, las células T reguladoras permanecen en la *lamina propria* (cuarto panel). Basado en una figura dibujada por F. Powrie.

animales una gran cantidad de autoantígenos por la boca, lo cual desencadena la tolerancia oral (sección 11-13), a veces puede llevar a una falta de respuesta a estos antígenos cuando se administran por otras vías y puede prevenir la enfermedad autoinmunitaria. Esta tolerancia oral se acompaña de la generación o de la expansión de células T_H3, lo que podría intervenir en el mecanismo.

Se ha demostrado que casi todo tipo de linfocitos despliega actividad reguladora en algunas circunstancias. Incluso las células B pueden regular síndromes autoinmunitarios desencadenados en forma experimental, entre los que se incluyen la artritis provocada por colágeno (CIA) y EAE en los ratones. Esta actividad reguladora probablemente mediada de una manera similar a la de las células T CD4, con la secreción de citocinas que inhiben la proliferación de las células T y la diferenciación de las células T_H1 que asumen primordial importancia. Las células dendríticas inmaduras desencadenan la diferenciación de células T reguladoras, lo cual contribuye al mantenimiento de la tolerancia cuando no existe infección.

Además de la regulación extrínseca de las células T y de las B autorreactivas por células reguladoras, los linfocitos tienen límites intrínsecos a la proliferación y a la supervivencia que ayudan a restringir las respuestas autoinmunitarias así como las respuestas inmunitarias normales (véase la sección 10-12). Esto se ilustra en los efectos de las mutaciones en las vías que controlan la apoptosis, como la vía Bcl-2 o la vía de Fas (véase la sección 6-25), que llevan a una autoinmunidad espontánea, según se expondrá más adelante en este capítulo. Este caso de autoinmunidad proporciona pruebas de que las células autorreactivas normalmente son generadas pero luego controladas mediante apoptosis. Desde luego éste es un mecanismo importante para la tolerancia tanto de las células T como de las B.

Resumen

La discriminación entre lo propio y lo ajeno es imperfecta, en parte por su carácter indirecto y en parte porque debe obtenerse un equilibrio apropiado entre la prevención de la enfermedad autoinmunitaria y la conservación de la competencia del sistema inmunitario. Los linfocitos autorreactivos siempre existen en el repertorio inmunitario natural pero a menudo no son activados. Sin embargo, en la enfermedad autoinmunitaria estas células son activadas por autoantígenos específicos. Si persiste la inducción, se generan funciones efectoras idénticas a las desencadenadas en respuesta a los microorganismos patógenos y ocasionan enfermedad. El sistema inmunitario tiene una serie notable de mecanismos que funcionan en conjunto para prevenir las enfermedades autoinmunitarias (véase la fig. 14-2). Esta acción colectiva significa que cada mecanismo no necesariamente funciona en forma perfecta y se aplica a toda posible célula autorreactiva. La autotolerancia comienza durante el desarrollo de los linfocitos, cuando ocurre deleción de las células T autorreactivas en el timo y de las células B en la médula ósea. Mecanismos de tolerancia periférica, como la anergia y la deleción periféricas, complementan a estos mecanismos de tolerancia central para los antígenos que no se expresan centralmente. Los linfocitos con autorreactividad débil no son eliminados en esta etapa; la extensión de los mecanismos de tolerancia como la deleción a las células débilmente autorreactivas impondría una limitación importante al repertorio inmunitario, dando por resultado alteraciones en las respuestas inmunitarias a los microorganismos patógenos. En cambio, las células con autorreactividad débil experimentan supresión sólo si son activadas, por mecanismos que incluyen células T reguladoras e inmunomodulación (la diferenciación de las células T para expresar citocinas de T_H2 no inflamatorias). Un tipo importante de célula T reguladora expresa CD4 y CD25 y ocurre una autoinmunidad relativamente grave cuando no se presenta. No está claro qué activa a las células T reguladoras, pero las células CD4 CD25 en sí mismas son autorreactivas, aunque no patógenas. Las células T reguladoras pueden inhibir diversos linfocitos autorreactivos, siempre y cuando las células reguladoras se estén dirigiendo a autoantígenos situados en la misma cercanía general de los autoantígenos a los cuales responden los linfocitos autorreactivos. Esto permite que las células reguladoras se alberguen y supriman sitios de inflamación autoinmunitaria. Un mecanismo final que controla la autoinmunidad es la tendencia natural de las respuestas inmunitarias a ser autolimitadas: los programas intrínsecos en los linfocitos activados los vuelven propensos a la apoptosis. Los linfocitos activados también adquieren sensibilidad a las señales externas desencadenantes de la apoptosis, como las que son mediadas por Fas.

Enfermedades autoinmunitarias y mecanismos patógenos

Se han descrito algunos de los síndromes autoinmunitarios clínicos más comunes y las formas en las cuales la pérdida de autotolerancia y de la expansión de los linfocitos autorreactivos provocan lesiones en los tejidos. Estos mecanismos de patogenia se asemejan en la mayoría de las formas a los que se dirigen contra microorganismos patógenos invasores. La lesión por autoanticuerpos, mediada a través del complemento y de los sistemas de receptor Fc, tiene una importante participación en algunas enfermedades, como el lupus eritematoso diseminado. Asimismo, las células T citotóxicas dirigidas a los tejidos propios los destruyen de una manera muy similar a como destruirían a las células infectadas con virus y ésta es una forma en la cual las células β del páncreas son destruidas en la diabetes. Sin embargo, las proteínas propias por lo general no pueden eliminarse, con raras excepciones como las células de los islotes en el páncreas, de manera que continúa la respuesta. Algunos mecanismos patógenos son específicos de la autoinmunidad, como los anticuerpos contra los receptores en las superficies celulares que afectan su función, como en la enfermedad miastenia grave, lo mismo que reacciones de tipo de hipersensibilidad. En esta parte del capítulo se describirán los mecanismos patógenos y algunos síndromes clínicos de enfermedad autoinmunitaria.

14-8 Las respuestas inmunitarias adaptativas específicas para autoantígenos pueden ocasionar enfermedades autoinmunitarias

En determinadas cepas de animales de experimentación con susceptibilidad genética, la enfermedad autoinmunitaria puede desencadenarse de manera artificial mediante la inyección de tejidos “propios” de un animal genéticamente idéntico mezclados con aditivos potentes que contienen bacterias (véase el Apéndice 1, sección A-4). Esto demuestra de forma directa que la autoinmunidad puede ser desencadenada induciendo una respuesta inmunitaria adaptativa específica contra los autoantígenos. Tales sistemas experimentales resaltan la importancia de la activación de otros componentes del sistema inmunitario, principalmente células dendríticas, por las bacterias contenidas en el aditivo. El empleo de tales modelos de animales para el estudio de la autoinmunidad tiene sus desventajas. En el ser humano y en animales genéticamente propensos a la autoinmunidad, ésta suele aparecer de forma espontánea: es decir, no se sabe qué fenómenos inician la respuesta inmunitaria a lo propio y originan la enfermedad autoinmunitaria. Al estudiar los patrones de autoanticuerpos y también los tejidos específicos afectados, se ha podido identificar algunos de los autoantígenos que son blancos de la enfermedad autoinmunitaria, si bien todavía habrá que demostrarse que la respuesta inmunitaria fue iniciada como una reacción a estos mismos antígenos. En modelos animales, y en menor grado en el ser humano, a veces ha sido posible identificar proteínas propias que estimulan a las células T autorreactivas.

Algunos trastornos autoinmunitarios suelen ser desencadenados por agentes infecciosos que expresan epítopos semejantes a los autoantígenos y que provocan la sensibilización del paciente contra ese tejido. Sin embargo, también existen pruebas derivadas de modelos de autoinmunidad en animales que señalan que muchos trastornos autoinmunitarios son causados por la pérdida de la regulación interna del sistema inmunitario sin la participación evidente de agentes infecciosos.

14-9 Las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse en agrupamientos que típicamente son específicos de órganos o generales

La clasificación de las enfermedades es una ciencia llena de incertidumbres, sobre todo cuando no hay un conocimiento preciso de los mecanismos causales. Esto lo ilustra bien la dificultad para clasificar las enfermedades autoinmunitarias. Desde una perspectiva clínica es útil distinguir entre los siguientes dos tipos de enfermedad autoinmunitaria: las enfermedades en las cuales la expresión de la autoinmunidad está restringida a órganos específicos del cuerpo; conocidas como enfermedades autoinmunitarias "específicas de órgano", y aquellas en las cuales resultan afectados muchos tejidos del organismo, las enfermedades autoinmunitarias "generales". Estas últimas afectan a múltiples órganos y tienden a volverse crónicas, en virtud de que los autoantígenos nunca pueden despejarse del organismo. Algunas enfermedades autoinmunitarias parecen estar dominadas por los efectos patógenos de una vía efectora inmunitaria concreta, sean autoanticuerpos o células T autorreactivas activadas. Sin embargo, estas dos vías a menudo contribuyen con la patogenia global de la enfermedad autoinmunitaria.

En las enfermedades de órganos específicos, sólo los autoantígenos de uno o de algunos órganos son los elegidos como objetivo y por tanto la enfermedad se limita a estos órganos. Son ejemplos de enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos la **tiroiditis de Hashimoto** y la **enfermedad de Graves**, ambas con afección predominante de la glándula tiroides, y la diabetes de tipo 1, que es causada por el ataque inmunitario a las células β del páncreas productoras de insulina. Los ejemplos de las enfermedades autoinmunitarias generales son el lupus eritematoso diseminado y el síndrome de Sjögren primario, en los cuales pueden resultar afectados tejidos tan diversos como la piel, los riñones y el cerebro (fig. 14-11).

Los autoantígenos reconocidos en estas dos categorías de enfermedad por sí mismos son específicos de órganos y generales, respectivamente. Por consiguiente, la enfermedad de Graves se caracteriza por la producción de anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH) que es específico de la glándula tiroides, la tiroiditis de Hashimoto por anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y la diabetes de tipo 1 por los anticuerpos contra la insulina. En cambio, el lupus eritematoso diseminado se caracteriza por la presentación de anticuerpos contra antígenos que son ubicuos y abundantes en toda célula del organismo, como la cromatina y las proteínas del aparato de corte y empalme del pre-mRNA, el complejo del empalmosoma.

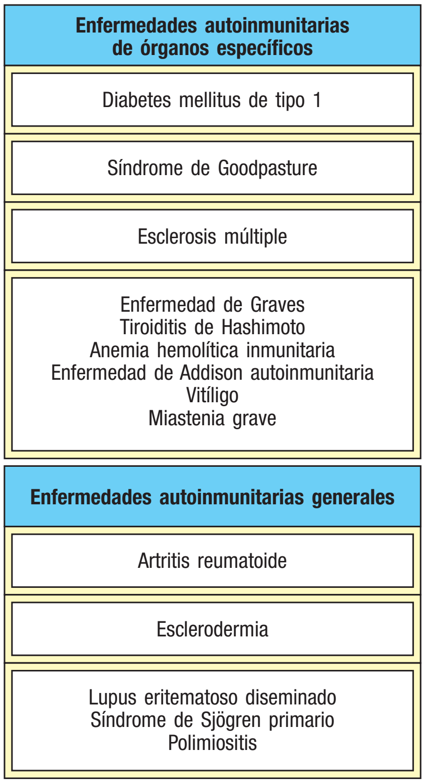

Enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos
Diabetes mellitus de tipo 1
Síndrome de Goodpasture
Esclerosis múltiple
Enfermedad de Graves
Tiroiditis de Hashimoto
Anemia hemolítica inmunitaria
Enfermedad de Addison autoinmunitaria
Vitíligo
Miastenia grave
Enfermedades autoinmunitarias generales
Artritis reumatoide
Esclerodermia
Lupus eritematoso diseminado
Síndrome de Sjögren primario
Polimiositis

Fig. 14-11. Algunas enfermedades autoinmunitarias comunes clasificadas según su carácter "específico de órgano" o "general". Las enfermedades que tienden a presentarse en agrupamientos se clasifican en recuadros individuales. El agrupamiento se define como más de una enfermedad que afecta a un solo paciente o a diferentes miembros de una familia. No todas las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse según este esquema. Por ejemplo, puede presentarse anemia hemolítica autoinmunitaria aislada o asociada a lupus eritematoso diseminado.

Lupus eritematoso diseminado

Es probable que las enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos y las generales tengan causas un poco diferentes, lo cual proporciona una base fisiológica para su división en dos categorías amplias. Las pruebas para la validez de esta clasificación también derivan de observaciones de que diferentes enfermedades autoinmunitarias se agrupan dentro de los individuos y dentro de las familias. Las enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos a menudo se presentan en forma simultánea en muchas combinaciones. Por ejemplo, la enfermedad tiroidea autoinmunitaria y la enfermedad despigmentante autoinmunitaria vitíligo a menudo se presentan en la misma persona. Asimismo, el lupus eritematoso diseminado y el síndrome de Sjögren pueden presentarse de forma simultánea en un solo individuo o entre diferentes miembros de una familia.

Estos agrupamientos de enfermedades autoinmunitarias constituyen la clasificación más útil en diferentes subtipos, cada uno de los cuales puede resultar con un mecanismo distintivo. La clasificación de las enfermedades autoinmunitarias que se muestra en la figura 14-11 está basada en tal agrupamiento. Sin embargo, una separación estricta de las enfermedades en específicas de órganos y en generales no es del todo íntegra, ya que no todas las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse útilmente de esta manera. Por ejemplo, la anemia hemolítica autoinmunitaria, en la cual se destruyen eritrocitos, a veces se presenta como una entidad solitaria y podría clasificarse como una enfermedad específica de órgano. En otras circunstancias puede presentarse junto con lupus eritematoso diseminado como parte de una enfermedad autoinmunitaria general.

14-10 Múltiples aspectos del sistema inmunitario típicamente son reclutados en las enfermedades autoinmunitarias

Los inmunólogos por mucho tiempo se han ocupado de la cuestión de cuáles partes del sistema inmunitario son importantes en diferentes síndromes autoinmunitarios, debido a que esto puede ser de utilidad para comprender de qué manera una enfermedad es causada y cómo se mantiene, con el propósito final de encontrar tratamientos eficaces. En la miastenia grave, por ejemplo, los autoanticuerpos parecen tener una función importante en la génesis de los síntomas de la enfermedad. Los anticuerpos producidos contra el receptor de acetilcolina producen bloqueo de la función del receptor en la unión neuromuscular, ocasionando un síndrome de debilidad de los músculos. En otros estados autoinmunitarios, los anticuerpos en forma de complejos inmunitarios se depositan en tejidos y ocasionan lesión hística como resultado de la activación del complemento y de la fijación de receptores de Fc en las células inflamatorias.

Dos de las enfermedades autoinmunitarias muy comunes en las cuales las células T efectoras parecen ser los agentes destructivos son la diabetes tipo 1 y la esclerosis múltiple. En estas enfermedades, las células T específicas de complejos péptido propio:MHC propio producen inflamación local al activar macrófagos o al lesionar directamente las células hísticas, en tanto que los tejidos afectados experimentan infiltración intensa por las células T y por los macrófagos activados.

Cuando la enfermedad puede transmitirse de un individuo enfermo a uno sano mediante la transferencia de autoanticuerpos o de células T autorreactivas,

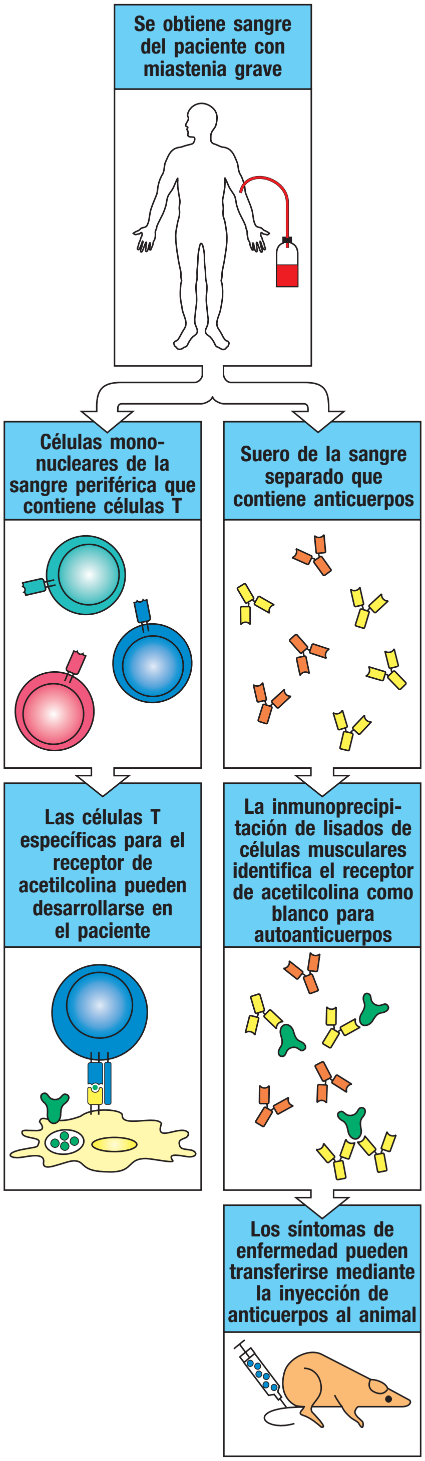

Se obtiene sangre del paciente con miastenia grave
Células mononucleares de la sangre periférica que contiene células T
Suero de la sangre separado que contiene anticuerpos
Las células T específicas para el receptor de acetilcolina pueden desarrollarse en el paciente
La inmunoprecipitación de lisados de células musculares identifica el receptor de acetilcolina como blanco para autoanticuerpos
Los síntomas de enfermedad pueden transferirse mediante la inyección de anticuerpos al animal

Fig. 14-12. Identificación de autoanticuerpos que pueden transmitir la enfermedad en pacientes con miastenia grave. Los autoanticuerpos séricos de los pacientes con miastenia grave inmunoprecipitan el receptor de acetilcolina de lisados de células de tejido musculoesquelético (paneles de la mano derecha). En virtud de que se unen tanto al receptor de acetilcolina murino como al humano, pueden transferir la enfermedad cuando se inyectan en ratones (panel inferior). Este experimento demuestra que los anticuerpos son patógenos. Sin embargo, para que puedan producir anticuerpos, los mismos pacientes también habrán de tener células T CD4 que respondan a un péptido derivado del receptor de acetilcolina. Para detectarlos, se aíslan y se cultivan las células T de los pacientes con miastenia grave en presencia de receptor de acetilcolina más células presentadoras de antígeno del tipo de MHC correcto (panel de la mano izquierda). Las células T específicas de epítopos del receptor de acetilcolina son estimuladas para proliferar y por tanto pueden detectarse.

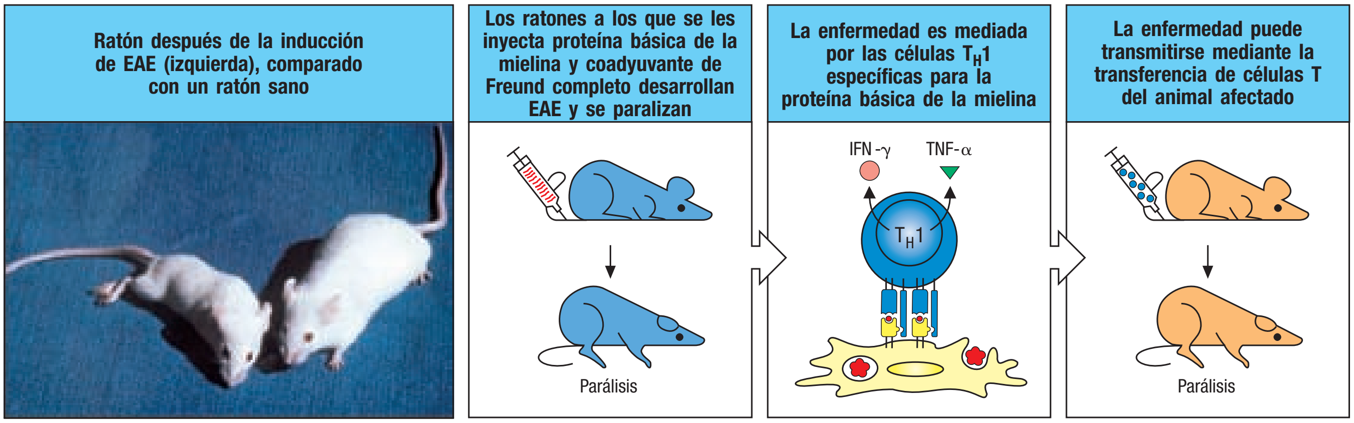

Ratón después de la inducción de EAE (izquierda), comparado con un ratón sano
Los ratones a los que se les inyecta proteína básica de la mielina y coadyuvante de Freund completo desarrollan EAE y se paralizan
Parálisis
La enfermedad es mediada por las células T_H1 específicas para la proteína básica de la mielina
IFN-γ
TNF-α
T_H1
La enfermedad puede transmitirse mediante la transferencia de células T del animal afectado
Parálisis

Fig. 14-13. Las células T específicas para la proteína básica de la mielina median la inflamación del cerebro en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE). Esta enfermedad se produce en animales de experimentación al inyectarles médula espinal aislada homogenizada en coadyuvante de Freund completo. La EAE se debe a una reacción inflamatoria en el cerebro que ocasiona una parálisis progresiva que afecta primero la cola y las extremidades traseras (según se muestra en el ratón de la fotografía del lado izquierdo, en comparación con un ratón sano en el lado derecho) antes de evolucionar a la parálisis de las extremidades anteriores y la muerte final. Uno de los autoantígenos identificados en el homogeneizado de médula espinal es la proteína básica de la mielina (MBP). La inmunización con MBP sola en coadyuvante de Freund completo también puede ocasionar estos síntomas de enfermedad. La inflamación del cerebro y la parálisis son mediadas por células T_H1 y T_H17 específicas de MBP. Las células T_H1 específicas de MBP clonadas pueden transferir síntomas de EAE a receptores indiferenciados siempre y cuando éstos porten el alelo de MHC correcto. En este sistema, por tanto, ha resultado posible identificar el complejo péptido:MHC reconocido por clonas de T_H1 que transfieren la enfermedad. Otros componentes purificados de la vaina de mielina también pueden provocar los síntomas de EAE, de manera que hay más de un autoantígeno en esta enfermedad.

o ambos, esto confirma que la enfermedad es de carácter autoinmunitario y a la vez demuestra la participación del material transferido en el proceso patológico. En la miastenia grave, el suero de los pacientes afectados puede transferir síntomas de enfermedad similares a los animales receptores y por tanto demostrar la participación patógena de los autoanticuerpos antiacetilcolina (fig. 14-12). Asimismo, en el modelo de la enfermedad EAE en animales, las células B de animales afectados pueden transferir la enfermedad a los animales sanos (fig. 14-13).

El embarazo es un experimento de la naturaleza que permite demostrar la función de los anticuerpos en la etiología de la enfermedad. Los anticuerpos IgG, pero no las células T, pueden atravesar la placenta (véase la sección 9-15). En algunas enfermedades autoinmunitarias (fig. 14-14), la transmisión de autoanticuerpos a través de la placenta desencadena enfermedad en el feto o en el neonato (fig. 14-15). Esto brinda pruebas en el ser humano de que tales autoanticuerpos ocasionan algunos de los síntomas de la autoinmunidad. Los síntomas de la enfermedad en los recién nacidos por lo general desaparecen con rapidez a medida que el anticuerpo materno es catabolizado, pero en algunos casos los anticuer-

Miastenia grave

Enfermedades autoinmunitarias transmitidas a través de la placenta al feto y al recién nacido

Enfermedad	Autoanticuerpo	Síntoma
Miastenia grave	Antirreceptor de acetilcolina	Debilidad muscular
Enfermedad de Graves	Antirreceptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Hipertiroidismo
Púrpura trombocitopénica	Anticuerpos antiplaquetarios	Hematomas y hemorragias
Exantema lúpico neonatal y/o bloqueo cardiaco congénito	Anticuerpos anti-Ro Anticuerpos anti-LA	Exantema fotosensible y/o bradicardia
Pénfigo vulgar	Antidesmogleína-3	Exantema ampolloso

Fig. 14-14. Algunas enfermedades autoinmunitarias que pueden transmitirse a través de la placenta por medio de autoanticuerpos IgG patógenos. Estas enfermedades son causadas en primera instancia por autoanticuerpos contra moléculas de la superficie celular o de la matriz hística. Esto indica que un factor importante que determina si un autoanticuerpo que atraviesa la placenta produce enfermedad en el feto o en el recién nacido es la accesibilidad del antígeno al autoanticuerpo. El bloqueo cardiaco congénito autoinmunitario es causado por fibrosis del tejido de conducción cardiaca en desarrollo, que expresa antígeno Ro abundante. La proteína Ro es un componente de una pequeña ribonucleoproteína citoplásmica intracelular. Todavía no se sabe si se expresa en la superficie celular del tejido de conducción cardiaca para funcionar como blanco de lesión hística autoinmunitaria. No obstante, la fijación de autoanticuerpos ocasiona lesión del tejido y produce ralentización de la frecuencia cardiaca (bradicardia).

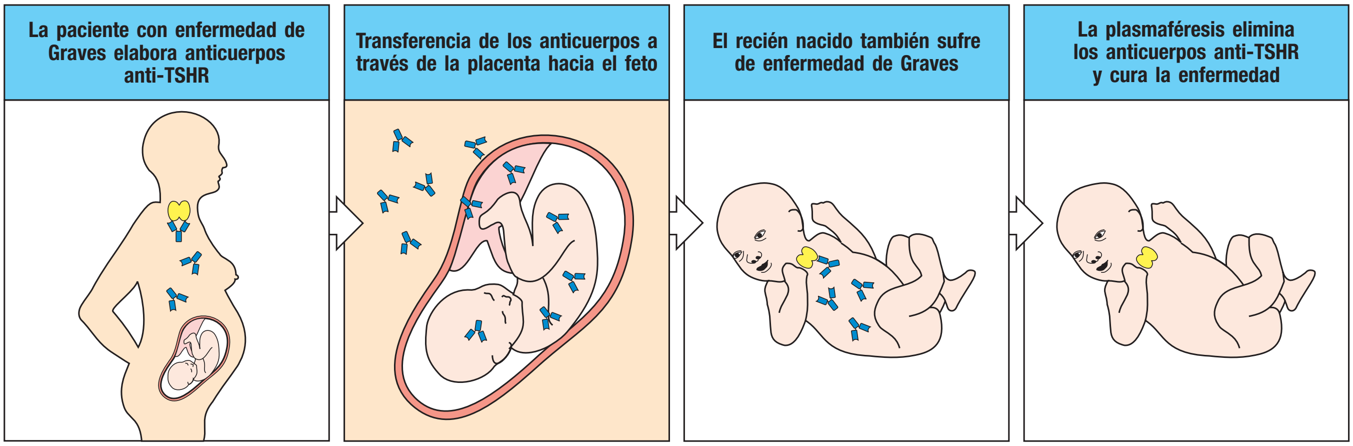

La paciente con enfermedad de Graves elabora anticuerpos anti-TSHR
Transferencia de los anticuerpos a través de la placenta hacia el feto
El recién nacido también sufre de enfermedad de Graves
La plasmaféresis elimina los anticuerpos anti-TSHR y cura la enfermedad

Fig. 14-15. Las enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos suelen aparecer en los lactantes de madres afectadas como consecuencia de la transferencia transplacentaria de anticuerpos. En las mujeres embarazadas, los anticuerpos de IgG atraviesan la placenta y se acumulan en el feto antes del nacimiento (véase la fig. 9-22). Por tanto, los lactantes nacidos de madres con enfermedades autoinmunitarias mediadas por IgG a menudo muestran síntomas similares a los de la madre en las primeras semanas de vida. Por fortuna, el daño provocado no es perdurable en virtud de que los síntomas desaparecen junto con el anticuerpo materno. En la enfermedad de Graves, los síntomas son causados por anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSHR). Los niños de madres que sintetizan anticuerpo estimulante de la tiroides nacen con hipertiroidismo, pero esto puede corregirse reemplazando el plasma con plasma normal (plasmaféresis) y eliminando de esta manera el anticuerpo materno.

pos producen lesión crónica de órganos antes de ser retirados, por ejemplo lesión del tejido conductor del corazón en los lactantes de madres con lupus eritematoso diseminado o síndrome de Sjögren. La depuración de anticuerpos puede acelerarse mediante el intercambio de sangre o de plasma del lactante (plasmaféresis), aunque esto no tiene utilidad clínica después que ha ocurrido la lesión permanente, como en el bloqueo cardiaco congénito.

Si bien las enfermedades antes mencionadas son ejemplos claros de que una función efectora concreta, una vez establecida, puede ocasionar enfermedad, la noción de que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son causadas sólo por una vía efectora del sistema inmunitario es una simplificación excesiva. Es más útil considerar que las respuestas autoinmunitarias, por ejemplo las respuestas inmunitarias a los microorganismos patógenos, involucran a todo el sistema inmunitario y por tanto en general afectan a las células T, a las células B y a las células dendríticas. En el modelo de diabetes de tipo 1 en el ratón diabético no obeso (NOD), por ejemplo, una enfermedad que suele considerarse mediada por células T, son necesarias las células B para iniciar la enfermedad. En este caso, es probable que las últimas estén funcionando como células esenciales presentadoras de antígeno para las células T, aunque no están claros los detalles exactos. En la figura 14-16 se muestra una selección de las enfermedades autoinmunitarias que muestra qué partes de la respuesta inmunitaria contribuyen con la patogenia.

Fig. 14-16. Las enfermedades autoinmunitarias afectan a todos los aspectos de la respuesta inmunitaria. Si bien algunas enfermedades autoinmunitarias tradicionalmente se han considerado que son mediadas por células B o por células T, es útil considerar que, en general, todos los aspectos del sistema inmunitario desempeñan una función. Para las cuatro enfermedades autoinmunitarias importantes, en la figura se enuncian las funciones de las células T, de las células B y de los anticuerpos. En algunas enfermedades, como en el lupus eritematoso diseminado, las células T pueden tener múltiples funciones como ayudar a las células B a elaborar autoanticuerpos y favorecer de forma directa la lesión de los tejidos, en tanto que las células B también pueden tener dos funciones: presentar autoantígenos para estimular las células T y secretar autoanticuerpos patógenos.

Las enfermedades autoinmunitarias afectan todos los aspectos de la respuesta inmunitaria

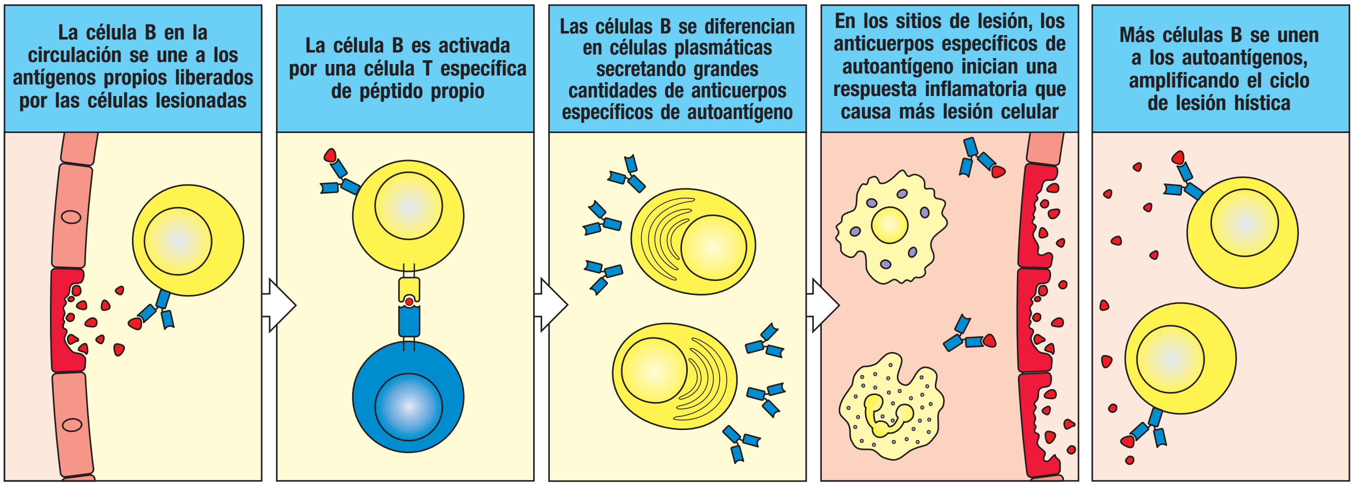
Enfermedad	Células T	Células B	Anticuerpo
Lupus eritematoso diseminado	Patógenas. Ayuda para anticuerpos	Presentan antígenos a las células T	Patógeno
Diabetes tipo 1	Patógenas	Presentan antígenos a las células T	Presente, pero no está clara su función
Miastenia grave	Ayuda para anticuerpo	Secreción de anticuerpos	Patógeno
Esclerosis múltiple	Patógenas	Presentan antígenos a las células T	Presente, pero no está clara su función

14-11 Las enfermedades autoinmunitarias crónicas se presentan a través de la retroalimentación positiva derivada de la inflamación, la incapacidad para despejar el autoantígeno y de una ampliación de la respuesta inmunitaria

Cuando las respuestas inmunitarias normales son reclutadas para destruir un microorganismo patógeno, el desenlace típico es la eliminación del invasor extraño, después de lo cual cesa la respuesta inmunitaria y queda sólo un conjunto expandido de linfocitos con memoria (véase cap. 10). Sin embargo, en la autoinmunidad, el autoantígeno no puede eliminarse con facilidad, en virtud de que se encuentra en gran exceso o es ubicuo, al igual que con el autoantígeno del SLE, la cromatina. Por consiguiente, un mecanismo muy importante para limitar la magnitud de una respuesta inmunitaria no puede aplicarse a las enfermedades autoinmunitarias. En cambio, dichas enfermedades tienden a evolucionar a un estado crónico (fig. 14-17). No hay curación para tales padecimientos una vez que están bien establecidas (a no ser por un trasplante de médula ósea [véase la sección 14-35] que reemplaza gran parte del sistema inmunitario de los nuevos conjuntos de células precursoras). Aun esto puede no curar la enfermedad.

En general, las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por una fase de activación inicial con la participación de sólo algunos autoantígenos, seguida de una etapa crónica. La presencia constante del autoantígeno provoca inflamación crónica. Esto a su vez lleva a la liberación de una mayor cantidad de autoantígenos como resultado de la lesión de los tejidos, lo cual rompe una barrera importante para la autoinmunidad que se conoce como "secuestro", mediante el cual muchos autoantígenos en general se mantienen apartados del sistema inmunitario. También provoca la atracción de células efectoras no específicas como macrófagos y neutrófilos que responden a la liberación de citocinas y quimiocinas de tejidos lesionados (véase la fig. 14-17). El resultado es un proceso autodestructivo continuo y en evolución.

La transición a la etapa crónica suele acompañarse de una extensión de la respuesta inmunitaria a nuevos epítopos y el inicio de autoantígeno, así como a nuevos autoantígenos. A este fenómeno se le conoce como **diseminación de epítopo** y tiene una función importante para perpetuar y amplificar la enfermedad. Según se describió en el capítulo 9, las células B activadas pueden captar con eficiencia antígenos a través de endocitosis mediada por receptores, procesarlos y presentar los péptidos derivados a las células T. En consecuencia, una célula B autorreactiva activada puede captar y procesar el autoantígeno para el cual es específica, lo que revela una diversidad de epítopos nuevos, previamente ocultos, llamados **epítopos crípticos**, que luego pueden presentarse a las células T. Las células T autorreactivas que responden a estos epítopos pueden entonces brindar ayuda a cualesquiera células B que presentan este péptido, reclutando clonas adicionales de célula B en la reacción autoinmunitaria y dando por resultado la producción de una mayor variedad de autoanticuerpos. Las células B fijan y neutralizan su antígeno relacionado reconocido con su receptor de anticuerpo. Pero al hacerlo



La célula B en la circulación se une a los antígenos propios liberados por las células lesionadas

La célula B es activada por una célula T específica de péptido propio

Las células B se diferencian en células plasmáticas secretando grandes cantidades de anticuerpos específicos de autoantígeno

En los sitios de lesión, los anticuerpos específicos de autoantígeno inician una respuesta inflamatoria que causa más lesión celular

Más células B se unen a los autoantígenos, amplificando el ciclo de lesión hística

Fig. 14-17. La inflamación mediada por autoanticuerpos puede desencadenar la liberación de autoantígenos de tejidos lesionados, lo cual, a su vez, favorece la activación adicional de células B autorreactivas. Los autoantígenos, sobre todo los intracelulares que son blancos en el SLE, estimulan las células B sólo cuando son liberados por las células moribundas (primer panel). El resultado es la activación de las células T y de las B autorreactivas y la secreción final de autoanticuerpos (segundo y tercer paneles). Estos autoanticuerpos pueden mediar la lesión de los tejidos a través de diversas funciones efectoras (véase el cap. 9), lo cual origina mayor muerte celular (cuarto panel). Se establece un circuito de retroalimentación positiva en virtud de que estos autoantígenos adicionales reclutan y activan células B autorreactivas adicionales (quinto panel). Éstas, a su vez, pueden iniciar de nuevo el ciclo, según se muestra en el primer panel.

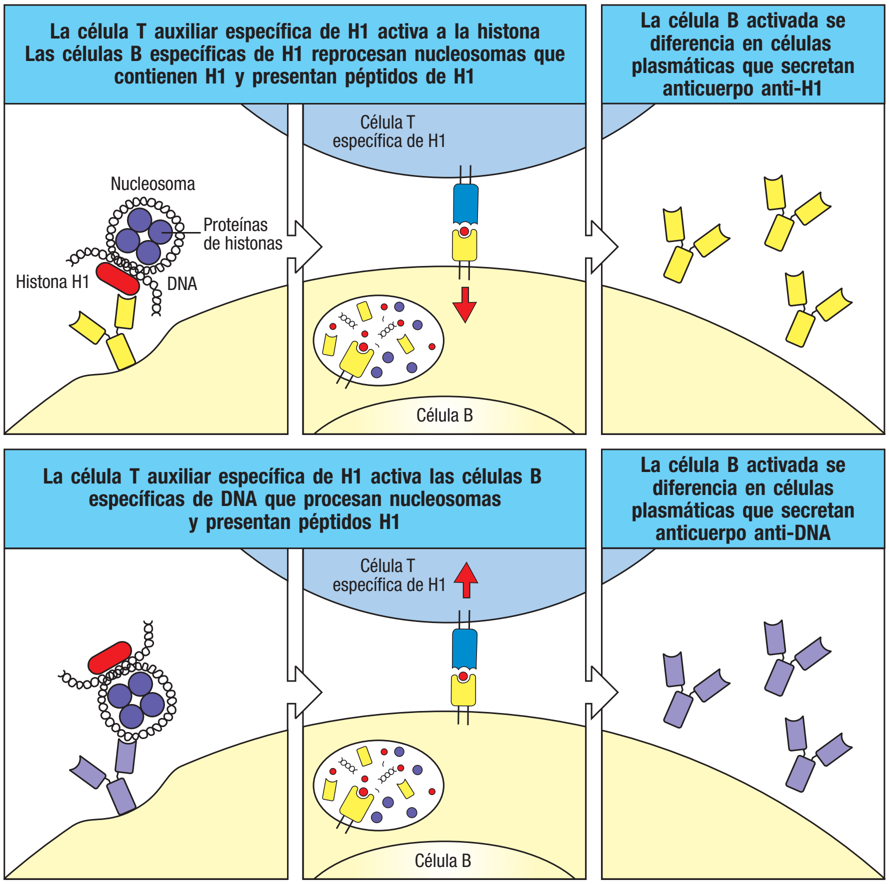

La célula T auxiliar específica de H1 activa a la histona Las células B específicas de H1 reprocesan nucleosomas que contienen H1 y presentan péptidos de H1
La célula B activada se diferencia en células plasmáticas que secretan anticuerpo anti-H1
Célula T específica de H1
Nucleosoma
Proteínas de histonas
Histona H1
DNA
Célula B
La célula T auxiliar específica de H1 activa las células B específicas de DNA que procesan nucleosomas y presentan péptidos H1
La célula B activada se diferencia en células plasmáticas que secretan anticuerpo anti-DNA
Célula T específica de H1
Célula B

Fig. 14-18. La diseminación del epítopo ocurre cuando células B específicas de diversos componentes de un antígeno complejo son estimuladas por una célula T auxiliar autorreactiva de una sola especificidad. En el SLE, los pacientes a menudo producen autoanticuerpos contra DNA y contra componentes proteínicos de las histonas de un nucleosoma (una subunidad de cromatina) o de algún otro antígeno complejo. La explicación más probable es que las diferentes células B autorreactivas han sido activadas por una sola clona de células T autorreactivas específicas de un péptido de una de las proteínas del complejo. Una fijación de célula B a cualquier componente del complejo a través de su inmunoglobulina de superficie puede interiorizar todo el complejo, degradarlo y devolver los péptidos derivados de las proteínas de las histonas a la superficie celular unidos a las moléculas del MHC de clase II, donde estimulan las células T auxiliares. Éstas, a su vez, activan las células B. Por consiguiente, una célula T específica de la proteína de histona H1 del nucleosoma puede activar tanto a una célula B específica para la proteína de histona (paneles superiores) como a una célula B específica para el DNA bicatenario (paneles inferiores). Las células T de especificidades de epítopo adicionales también pueden reclutarse en la respuesta de esta manera por las células B presentadoras de antígeno que portan diversos complejos péptido:MHC derivados del nucleosoma en su superficie.

también pueden interiorizar otras moléculas asociadas al antígeno relacionado. Las células B pueden entonces funcionar como linfocitos presentadores de antígeno para péptidos derivados de proteínas diferentes al autoantígeno original que podría haber iniciado la reacción inmunitaria.

Lupus ematoso diseminado

La respuesta de autoanticuerpo en el lupus eritematoso diseminado (SLE) inicia este mecanismo de diseminación de epítopos y de antígenos. En esta enfermedad, se presentan autoanticuerpos contra la proteína y los componentes de DNA de la cromatina. La figura 14-18 muestra de qué manera las células B autoreactivas específicas de DNA pueden reclutar células T autorreactivas específicas de proteínas de histonas, otro componente de la cromatina, en la respuesta autoinmunitaria. A su vez, estas células B brindan ayuda no sólo a las células B originales con DNA específico sino también a las células B específicas de histonas, lo cual origina la producción de anticuerpos tanto anti-DNA como anti-histona.

Pénfigo vulgar

Una enfermedad autoinmunitaria en la cual la designación del epítopo está vinculada con la evolución de la enfermedad es el **pénfigo vulgar**, que se caracteriza por la formación grave de ampollas en las mucosas y en la piel. Es causado por autoanticuerpos contra las desmogleínas, un tipo de caderina presente en las uniones celulares (desmosomas) que mantiene unidas las células de la epidermis. La fijación de autoanticuerpos a los dominios extracelulares de estas moléculas de adhesión produce la disociación de las uniones y la disolución del tejido afectado. El pénfigo vulgar por lo general comienza con lesiones en la mucosa oral y en la genital y sólo después resulta afectada la piel. En la etapa de afección de la mucosa, sólo se encuentran autoanticuerpos contra determinados epítopos en la desmogleína Dsg-3 y estos anticuerpos parecen no poder ocasionar formación de vesículas en la piel. La evolución a la enfermedad cutánea se relaciona tanto con la diseminación de epítopo dentro del Dsg-3, que origina autoanticuerpos que pueden generar vesículas cutáneas profundas, como con epítopo que se disemina a otra desmogleína, la Dsg-1, que es más abundante en la epidermis. La Dsg-1 también es el autoantígeno en la variante menos grave de la enfermedad, el pénfigo foliáceo. En este trastorno, los autoanticuerpos producidos inicialmente contra Dsg-1 ocasionan lesiones; la enfermedad aparece sólo después que los autoanticuerpos son elaborados contra los epítopos ubicados en partes de la proteína que interviene en la adhesión de las células epidérmicas.

14-12 Tanto el anticuerpo como las células T efectoras pueden ocasionar lesiones en los tejidos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias

Las manifestaciones de las enfermedades autoinmunitarias se deben a los mecanismos efectores del sistema inmunitario que se dirigen a los propios tejidos del organismo. Según se mencionó con anterioridad, la respuesta suele amplificarse y mantenerse gracias al aporte constante del nuevo autoantígeno. Una excepción importante a esta regla general es la diabetes tipo 1, en la cual la respuesta autoinmunitaria destruye por completo el órgano diana. Después, lleva a una imposibilidad para producir insulina (uno de los principales autoantígenos en esta enfermedad) y es la falta de insulina la que ocasiona los síntomas de la enfermedad.

Los mecanismos de la lesión de los tejidos en la autoinmunidad pueden clasificarse según el esquema adoptado para las reacciones de hipersensibilidad (fig. 14-19; véase también la fig. 13-1). Sin embargo, es necesario destacar que tanto las células B como las T intervienen en todas las enfermedades autoinmunitarias, incluso en los casos en los que predomina un tipo específico de respuesta en la patogenia de la lesión a los tejidos. El antígeno, o grupo de antígenos, contra los que se dirige la respuesta autoinmunitaria, lo mismo que el mecanismo por el cual es lesionado el tejido portador del antígeno, en conjunto determinan las alteraciones y la expresión clínica de la enfermedad.

Las enfermedades autoinmunitarias difieren de las respuestas de hipersensibilidad en que las respuestas mediadas por IgE no parecen desempeñar una función importante. En cambio, es muy común la autoinmunidad que lesiona tejidos por mecanismos análogos a las reacciones de hipersensibilidad de tipo II. En esta forma de autoinmunidad, las respuestas de IgG o de IgM a autoantígenos situados en las superficies celulares o en la matriz extracelular producen la lesión. En otros casos de autoinmunidad, la lesión a los tejidos puede deberse a respuestas de tipo III, las cuales implican complejos inmunitarios que contienen autoanticuerpos contra autoantígenos solubles; estas enfermedades autoinmunitarias son generales y se caracterizan por vasculitis autoinmunitaria (inflamación de los vasos sanguíneos). En el lupus eritematoso diseminado, los autoanticuerpos lesionan los mecanismos de tipo II y también los de tipo III. Por último, en varias enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos, las células T_H1 o las células T citotóxicas, o ambos a la vez, intervienen de forma directa en la patogenia de la lesión hística.

En la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, operan diversos mecanismos de inmunopatogenia. Notablemente casi siempre se necesitan células T auxiliares para la producción de autoanticuerpos patógenos. De forma recíproca, las células B a menudo desempeñan una función importante en la activación máxima de células T que sirven como mediadores de la lesión de los tejidos o ayudan a la producción de autoanticuerpos (véase la sección 14-10). En la diabetes de tipo 1 y en la artritis reumatoide, por ejemplo, que se clasifican como enfermedades mediadas por las células T, las vías mediadas tanto por las células T como por los anticuerpos ocasionan lesión de los tejidos. El lupus eritematoso diseminado es un ejemplo de enfermedad autoinmunitaria que antes se consideraba mediada únicamente por anticuerpos y complejos inmunitarios, pero en la actualidad se sabe que también tiene un componente patógeno mediado por la célula T. Primero se analizará de qué manera los autoanticuerpos producen lesión en los tejidos, antes de considerar las respuestas autorreactivas de la célula T y su participación en las enfermedades autoinmunitarias.

14-13 Los autoanticuerpos dirigidos contra los eritrocitos favorecen su destrucción

Las respuestas de IgG o de IgM a los antígenos situados en la superficie de los eritrocitos provocan la destrucción rápida de estas células. Un efecto de esto es la

Fig. 14-19. Mecanismos de lesión hística en las enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias pueden agruparse de la misma manera que las reacciones de hipersensibilidad, según el tipo de respuesta inmunitaria predominante y el mecanismo por el cual lesionan los tejidos. En la figura 13-1 se ilustran los mecanismos inmunopatológicos para las reacciones de hipersensibilidad, con la excepción de las respuestas mediadas por IgE de tipo I, las cuales son una causa conocida de enfermedad autoinmunitaria. Más adelante, en la figura 14-23, se enuncian algunas enfermedades autoinmunitarias adicionales en las que el antígeno es un receptor de superficie celular y en las que la anatomía patológica se debe a alteraciones en la señalización. En muchas enfermedades autoinmunitarias, varios mecanismos inmunopatógenos operan en paralelo. Esto se ilustra aquí para la artritis reumatoide, que aparece en más de una categoría de un mecanismo inmunopatológico.

Algunas enfermedades autoinmunitarias comunes clasificadas según su mecanismo inmunopatógeno

Síndrome	Autoantígeno	Consecuencia
Anticuerpo de tipo II contra la superficie celular o los antígenos de la matriz		
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Antígenos de grupo sanguíneo Rh, antígeno I	Destrucción de eritrocitos por el complemento y por fagocitos con FcR$^+$, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Integrina de plaquetas GpIIb:IIIa	Hemorragia anormal
Síndrome de Goodpasture	Dominio no colagenoso del colágeno de la membrana basal de tipo IV	Glomerulonefritis, hemorragia pulmonar
Pénfigo vulgar	Caderina epidérmica	Ampollas en la piel
Fiebre reumática aguda	Antígenos de la pared celular estreptocócica. Los anticuerpos reaccionan de forma cruzada con el músculo cardiaco	Artritis, miocarditis, fibrosis tardía de las válvulas cardiacas
Enfermedad por complejo inmunitario de tipo III		
Crioglobulinemia esencial mixta	El factor reumatoide IgG forma complejos (con o sin antígenos de la hepatitis C)	Vasculitis general
Artritis reumatoide	El factor reumatoide IgG forma complejos	Artritis
Enfermedad mediada por célula T de tipo IV		
Diabetes de tipo 1	Antígeno de la célula β del páncreas	Destrucción de las células β
Artritis reumatoide	Antígeno de articulación sinovial desconocido	Inflamación y destrucción de la articulación
Esclerosis múltiple	Proteína básica de la melina, proteína proteolipídica, glucoproteína de mielina de oligodendrocito	Invasión del cerebro por células T CD4, debilidad muscular y otros síntomas neurológicos

Véanse varios casos

Anemia hemolítica autoinmunitaria

anemia hemolítica autoinmunitaria, en la cual los anticuerpos contra los propios antígenos presentes en los eritrocitos desencadenan la destrucción de las células y originan anemia. Esto puede presentarse de dos maneras (fig. 14-20). Los eritrocitos con anticuerpo IgG o IgM ligado rápidamente son depurados de la circulación por la interacción con receptores Fc o del complemento, respectivamente, en las células del sistema fagocítico mononuclear fijo; esto ocurre sobre todo en el bazo. Como alternativa, los eritrocitos sensibilizados por autoanticuerpo experimentan lisis por la formación de un complejo de ataque a la membrana del complemento. En la **púrpura trombocitopénica autoinmunitaria** los autoanticuerpos contra el receptor de fibrinógeno GpIIb:IIIa o los antígenos de superficie específicos de plaquetas pueden ocasionar trombocitopenia (un agotamiento de las plaquetas), lo cual, a su vez, ocasiona hemorragias.

La lisis de las células nucleadas por complemento es menos común en virtud de que estas células son mejor defendidas por las proteínas reguladoras del complemento, que protegen a las células contra el ataque inmunitario al interferir en la activación de los componentes del complemento y su ensamblaje en un complejo de ataque a la membrana (véase la sección 2-21). No obstante, las células

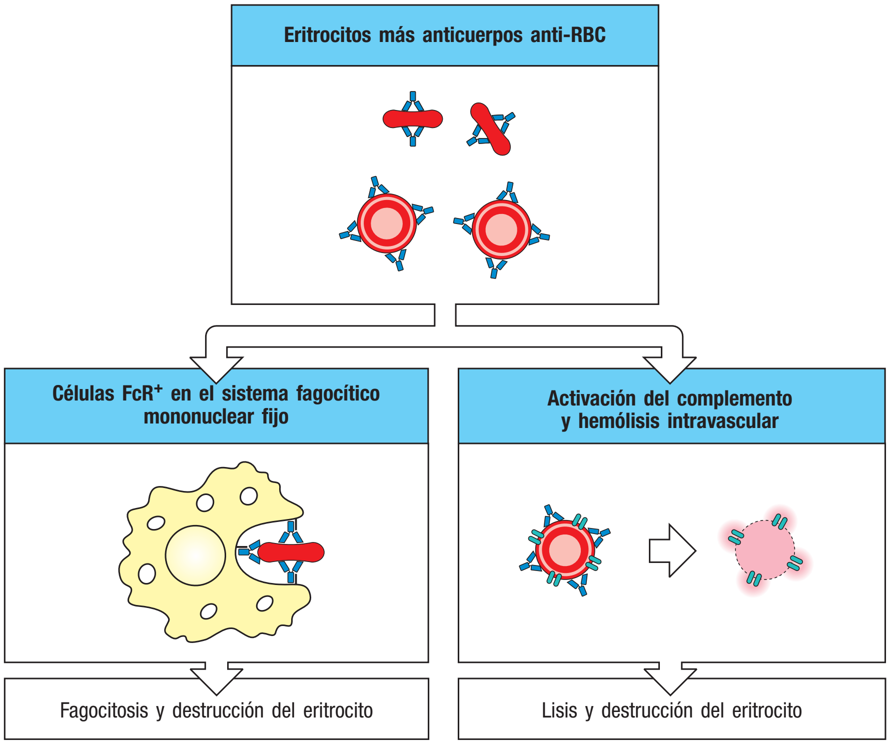

Eritrocitos más anticuerpos anti-RBC
Células FcR$^+$ en el sistema fagocítico mononuclear fijo
Activación del complemento y hemólisis intravascular
Fagocitosis y destrucción del eritrocito
Lisis y destrucción del eritrocito

Fig. 14-20. Anticuerpos específicos de antígenos de superficie celular pueden destruir células. En las anemias hemolíticas autoinmunitarias, los eritrocitos (RBC) recubiertos con autoanticuerpos IgG contra un antígeno de superficie celular son rápidamente despejados de la circulación mediante la captación por los macrófagos portadores de receptor Fc en el sistema fagocítico mononuclear fijo (panel izquierdo). Los eritrocitos cubiertos con autoanticuerpos IgM fijan C3 y son despejados por macrófagos portadores de CR1 y de CR3 en el sistema fagocítico mononuclear fijo (no se muestra). La captación y la depuración por estos mecanismos ocurren principalmente en el bazo. La fijación de determinados anticuerpos raros que fijan complemento produce con extrema eficiencia la formación del complejo de ataque de membrana sobre los eritrocitos, lo que origina hemólisis intravascular (panel derecho).

nucleadas a las que se dirigen los autoanticuerpos todavía son destruidas por las células del sistema fagocítico mononuclear. Los autoanticuerpos contra neutrófilos, por ejemplo, producen neutropenia, la cual aumenta la susceptibilidad a la infección con bacterias piógenas. En todos estos casos, la depuración acelerada de las células sensibilizadas por autoanticuerpos es la causa de su agotamiento en la sangre. Un método terapéutico para este tipo de autoinmunidad es la extirpación del bazo, el órgano en el cual ocurre la depuración principal de eritrocitos, plaquetas y leucocitos. Otro consiste en la administración de grandes cantidades de IgG inespecífica (denominada IVIG, que significa inmunoglobulina intravenosa), que entre otros mecanismos inhibe la captación de células cubiertas con anticuerpo mediada por el receptor de Fc.

14-14 La fijación de dosis sublíticas de complemento a las células de los tejidos estimula una respuesta inflamatoria potente

La fijación de anticuerpos IgG e IgM contra las células en los tejidos (como en el caso de los eritrocitos) produce lesión inflamatoria por diversos mecanismos. Al igual que en los eritrocitos, uno de éstos es la fijación del complemento. Si bien las células nucleadas son relativamente resistentes a la lisis por complemento, el ensamblaje de cantidades sublíticas del complejo de ataque a la membrana en su superficie proporciona un estímulo activador potente. Dependiendo del tipo de célula, la interacción de dosis sublíticas del complejo de ataque a la membrana en la membrana celular puede ocasionar la liberación de citocina, la generación de un estallido respiratorio o la movilización de fosfolípidos de la membrana para generar ácido araquidónico (el precursor de las prostaglandinas y de los leucotrienos [mediadores lipídicos de inflamación]).

La mayoría de las células en los tejidos están fijas en su lugar y las células del sistema inflamatorio son atraídas a ellas por moléculas quimiotácticas. Una de estas moléculas es el fragmento del complemento C5a, que es liberado como resultado de la activación del complemento desencadenada por la fijación de autoanticuerpo. Las células a las que se dirige el autoanticuerpo pueden liberar otras sustancias quimiotácticas como el leucotrieno B4.

Los leucocitos inflamatorios son activados también mediante la fijación a las regiones de Fc del autoanticuerpo y a los fragmentos C3 del complemento fijados en las células de los tejidos. La lesión hística puede entonces ser resultado de los productos de los leucocitos activados y de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo mediada por las células citolíticas (léase la sección 9-23).

Un probable ejemplo de este tipo de autoinmunidad es la tiroiditis de Hashimoto, en la cual se encuentran en concentraciones muy elevadas y por periodos prolongados autoanticuerpos contra antígenos de tejidos específicos como la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina. Es probable que la citotoxicidad directa mediada por la célula T, que se describirá más adelante, también tenga importancia en esta enfermedad.

14-15 Los autoanticuerpos contra los receptores producen enfermedad al estimular o bloquear la función del receptor

Una clase especial de reacción de hipersensibilidad de tipo II se presenta cuando el autoanticuerpo se une a un receptor de superficie de la célula. El anticuerpo que se une a un receptor puede estimular el receptor o bloquear su estimulación por su ligando natural. En la enfermedad de Graves, el autoanticuerpo contra el receptor de hormona estimulante de la tiroides en las células de dicha glándula estimula la producción excesiva de hormona tiroidea. La producción de esta hormona normalmente es controlada mediante regulación por retroalimentación; altas concentraciones de hormona tiroidea inhiben la liberación de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por la hipófisis. En la enfermedad de Graves, la inhibición por retroalimentación resulta ineficaz en virtud de que el autoanticuerpo sigue estimulando al receptor de TSH aun cuando no haya TSH y el paciente se vuelve hipertiroideo (fig. 14-21).

Miastenia grave

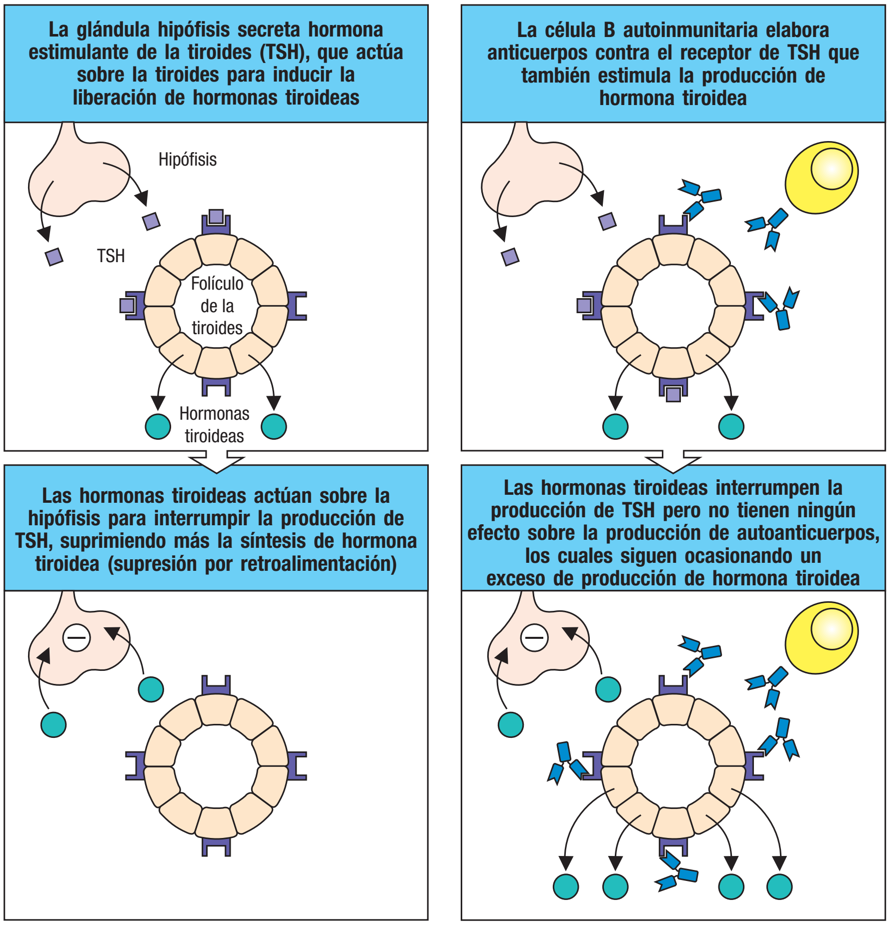


Fig. 14-21. La regulación de la producción de hormona tiroidea por retroalimentación se altera en la enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves es causada por autoanticuerpos específicos para el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH). En condiciones normales, se producen hormonas tiroideas en respuesta a la TSH y limitan su propia producción al inhibir la producción de TSH por la hipófisis (paneles izquierdos). En la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos son agonistas para el receptor de TSH y por tanto estimulan la producción de hormonas tiroideas (paneles derechos). Las hormonas tiroideas inhiben la producción de TSH de forma normal pero no afectan la producción del autoanticuerpo; la producción excesiva de hormona tiroidea provocada de esta manera ocasiona hipertiroidismo.

La glándula hipófisis secreta hormona estimulante de la tiroides (TSH), que actúa sobre la tiroides para inducir la liberación de hormonas tiroideas

La célula B autoinmunitaria elabora anticuerpos contra el receptor de TSH que también estimula la producción de hormona tiroidea

Las hormonas tiroideas actúan sobre la hipófisis para interrumpir la producción de TSH, suprimiendo más la síntesis de hormona tiroidea (supresión por retroalimentación)

Las hormonas tiroideas interrumpen la producción de TSH pero no tienen ningún efecto sobre la producción de autoanticuerpos, los cuales siguen ocasionando un exceso de producción de hormona tiroidea

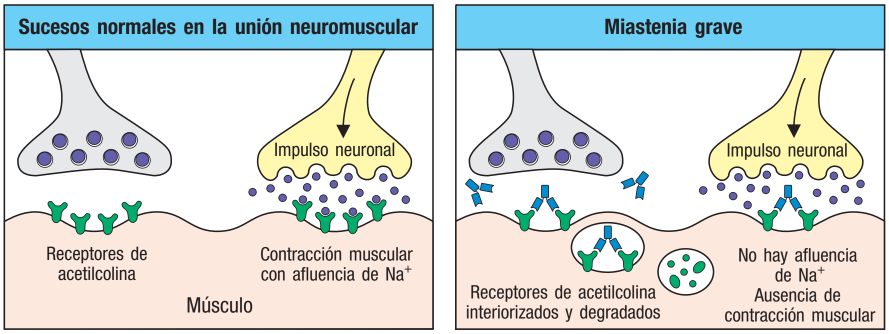

Sucesos normales en la unión neuromuscular
Impulso neuronal
Receptores de acetilcolina
Contracción muscular con afluencia de Na+
Músculo
Miastenia grave
Impulso neuronal
Receptores de acetilcolina interiorizados y degradados
No hay afluencia de Na+
Ausencia de contracción muscular

Fig. 14-22. Los autoanticuerpos inhiben la función de los receptores en la miastenia grave. En circunstancias normales, la acetilcolina liberada por las neuronas motoras estimuladas en la unión neuromuscular se une a los receptores de acetilcolina en las células de los músculos esqueléticos, induciendo la contracción muscular (panel izquierdo). La miastenia grave es causada por autoanticuerpos contra la subunidad α del receptor de acetilcolina. Estos autoanticuerpos se unen al receptor sin activarlo y también ocasionan su interiorización y su degradación (panel derecho). A medida que disminuye el número de receptores de los músculos, éstos se vuelven menos reactivos a la acetilcolina.

En la miastenia grave, los autoanticuerpos contra la cadena α del receptor nicotínico de acetilcolina, que se encuentra en las células de los músculos esqueléticos en las uniones neuromusculares, puede bloquear la transmisión entre las neuronas y los músculos. Se considera que los anticuerpos impulsan la interiorización y la degradación intracelular de receptores de acetilcolina (fig. 14-22). Los pacientes con miastenia grave presentan una debilidad progresiva potencialmente fatal a consecuencia de su enfermedad autoinmunitaria. En la figura 14-23 se enumeran las enfermedades causadas por autoanticuerpos que tienen acción de agonistas o antagonistas para los receptores de la superficie celular.

14-16 Los autoanticuerpos contra los antígenos extracelulares producen lesión inflamatoria por mecanismos afines a las reacciones de hipersensibilidad de tipo II y de tipo III

Las respuestas de anticuerpos a las moléculas de la matriz extracelular son infrecuentes, pero pueden ser muy nocivas cuando se presentan. En el **síndrome de Goodpasture**, un ejemplo de una reacción de hipersensibilidad de tipo II (véase la fig. 13-1), se forman anticuerpos contra la cadena α_3 del colágeno de la membrana basal (colágeno de tipo IV). Estos anticuerpos se unen a las membranas basales de los glomérulos renales (fig. 14-24a) y, en algunos casos, a las membranas basales de los alvéolos pulmonares, ocasionando una enfermedad rápidamente fatal cuando no se trata. Los autoanticuerpos unidos a la membrana basal ligan receptores de Fcγ, originando la activación de monocitos, neutrófilos y basófilos y células plasmáticas de los tejidos. Éstos liberan quimiocinas que atraen la afluencia adicional de neutrófilos hacia los glomérulos, ocasionando lesión grave en los tejidos (fig. 14-24b). Los autoanticuerpos también ocasionan una activación local del complemento, que puede amplificar la lesión hística.

Los complejos inmunitarios se producen siempre que hay una respuesta de anticuerpo a un antígeno soluble (véase el Apéndice I, sección A-8). Por lo general

Enfermedades mediadas por autoanticuerpos contra receptores de la superficie celular

Síndrome	Antígeno	Consecuencia
Enfermedad de Graves	Receptor de hormona estimulante de la tiroides	Hipertiroidismo
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Debilidad progresiva
Diabetes resistente a la insulina (diabetes tipo 2)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglucemia, cetoacidosis
Hipoglucemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglucemia
Urticaria crónica	IgE unida a receptor o receptor de IgE (agonista)	Exantema pruriginoso persistente

Fig. 14-23. Enfermedades autoinmunitarias causadas por autoanticuerpos contra receptores de la superficie celular. Estos anticuerpos producen diferentes efectos que dependen de si son agonistas (que estimulan el receptor) o antagonistas (que lo inhiben). Adviértase que diferentes autoanticuerpos contra el receptor de insulina pueden estimular o inhibir la señalización.

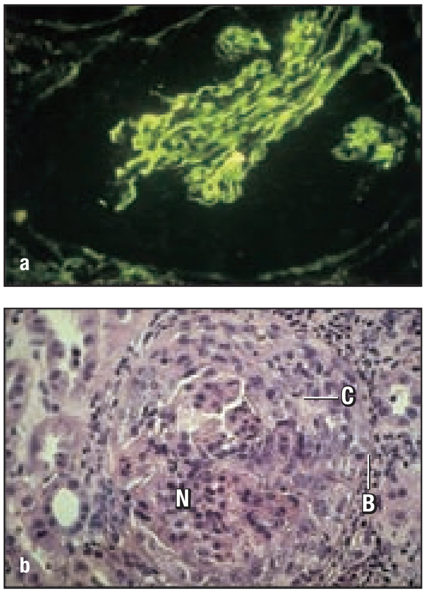


Fig. 14-24. Los autoanticuerpos que reaccionan con la membrana basal glomerular producen la enfermedad glomerular inflamatoria conocida como síndrome de Goodpasture. Los paneles muestran secciones de glomérulos renales de biopsias seriales obtenidas de pacientes con el síndrome de Goodpasture. Panel **a**, glomérulo teñido en los depósitos de IgG mediante inmunofluorescencia. El anticuerpo antimembrana basal glomerular (teñido de verde) se deposita de forma lineal a lo largo de la membrana basal glomerular. El autoanticuerpo produce activación local de células portadoras de receptores de Fc, activación del complemento y afluencia de neutrófilos. Panel **b**, tinción con hematoxilina y eosina de un corte de un glomérulo renal que muestra que éste es comprimido por la formación de una semiluna (C) de células mononucleares en proliferación dentro de la cápsula de Bowman (C) y hay flujo de neutrófilos (N) al interior del ovillo glomerular. Fotografías cortesía de M. Thompson y D. Evans.

son depurados de manera eficiente por eritrocitos portadores de receptores de complemento y por fagocitos del sistema fagocítico mononuclear que tienen receptores de complemento y de Fc y tales complejos ocasionan escasa lesión en los tejidos. Sin embargo, este sistema de depuración fracasa en tres circunstancias. La primera es consecutiva a la inyección de grandes cantidades de antígeno, lo que origina la formación de una gran cantidad de complejos inmunitarios que agobian los mecanismos de depuración normales. Un ejemplo de esto es la enfermedad por el suero (véase la sección 13-18), la que es causada por la inyección de grandes cantidades de proteínas séricas. Es una enfermedad transitoria, que dura sólo hasta que se han depurado los complejos inmunitarios. La segunda circunstancia se observa en las infecciones crónicas como la endocarditis bacteriana, en la cual la respuesta inmunitaria a las bacterias alojadas en una válvula cardiaca no puede despejar la infección. La liberación persistente de antígenos bacterianos por la infección valvular en pacientes con una potente respuesta de anticuerpo antibacteriano produce una lesión difusa por complejo inmunitario en los vasos sanguíneos pequeños de órganos como los riñones y la piel.

Lupus eritematoso diseminado

En tercer lugar, parte de la patogenia del lupus eritematoso diseminado también puede atribuirse a la ineficacia para depurar complejos inmunitarios. En este síndrome hay una producción crónica de anticuerpo IgG dirigida a los autoantígenos ubicuos que se encuentran en todas las células nucleadas, lo que lleva a una amplia gama de autoanticuerpos contra componentes celulares comunes. Los principales antígenos son tres tipos de partículas de nucleoproteína intracelular, las subunidades nucleosómicas de cromatina, el empalmosoma y un complejo de ribonucleoproteína citoplásmica que contiene dos proteínas conocidas como Ro y La (denominadas así por las primeras dos letras de los apellidos de los dos pacientes en quienes se descubrieron los autoanticuerpos contra estas proteínas). Para que estos autoantígenos participen en la formación de complejos inmunitarios, deben volverse extracelulares. Los autoantígenos del lupus eritematoso diseminado quedan expuestos en las células necróticas e isquémicas y son liberados por los tejidos lesionados. En el lupus eritematoso diseminado, se dispone de una gran cantidad de antígenos, de manera que se producen de forma continua grandes cantidades de complejos inmunitarios pequeños y se depositan en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos en los glomérulos renales, en la membrana basal glomerular (fig. 14-25), en las articulaciones y en otros órganos. Esto lleva a la activación de las células fagocíticas a través de sus receptores Fc. La lesión consecutiva de los tejidos libera más complejos de nucleoproteína, los que a su vez forman más complejos inmunitarios. Durante este proceso, también se activan las células T autorreactivas, aunque se sabe mucho menos sobre su especificidad. Los modelos de experimentación de SLE en animales no pueden iniciarse sin la ayuda de las células T y éstas también pueden ser directamente patógenas, formando parte de los infiltrados celulares en la piel y en las zonas intersticiales de los riñones. Según se describe en la siguiente sección, las células T contribuyen a la enfermedad autoinmunitaria de dos maneras: al ayudar a las células B a elaborar anticuerpos, de una manera análoga a una respuesta inmunitaria normal dependiente de células T y por las funciones efectoras directas de las células T conforme infiltran y destruyen los tejidos diana como la piel, el intersticio renal y los vasos. Por último, la inflamación desencadenada en estos tejidos puede ocasionar lesión suficiente para matar al paciente.

14-17 Las células T específicas para los autoantígenos suelen ocasionar lesión directa en los tejidos y mantener las respuestas de autoanticuerpo

Es mucho más difícil demostrar la existencia de células T autorreactivas que demostrar la presencia de autoanticuerpos. En primer lugar, no se pueden utilizar células T autorreactivas humanas para transferir la enfermedad a animales de experimentación en virtud de que el reconocimiento de las células T es restringido por el MHC, y los animales y los seres humanos tienen diferentes alelos de MHC. En segundo lugar, es difícil identificar el antígeno reconocido por una célula T; por

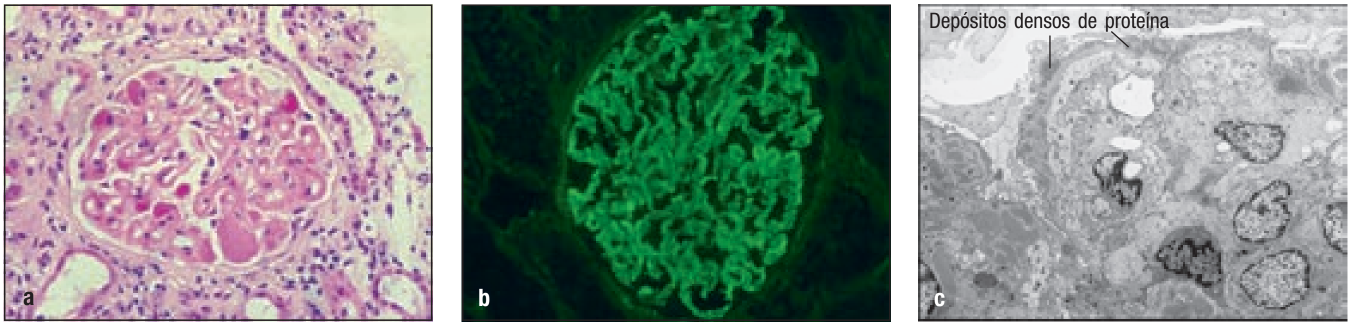


Fig. 14-25. El depósito de complejos inmunitarios en el glomérulo produce insuficiencia renal en el lupus eritematoso diseminado (SLE). Panel **a**, corte de un glomérulo renal de un paciente con SLE, que muestra que el depósito de complejos inmunitarios ha ocasionado engrosamiento de la membrana basal glomerular y se observa cómo los "conductos" claros pasan a través del glomérulo. Panel **b**, un corte similar teñido con antiinmunoglobulina fluorescente revela depósitos de inmunoglobulina en la membrana basal. En el panel **c** se observan, mediante microscopia electrónica, los complejos inmunitarios como depósitos proteínicos densos entre la membrana basal glomerular y las células epiteliales renales. También se encuentran neutrófilos polimorfonucleares, atraídos por los complejos inmunitarios depositados. Fotografía cortesía de H. T. Cook y M. Kashgarian.

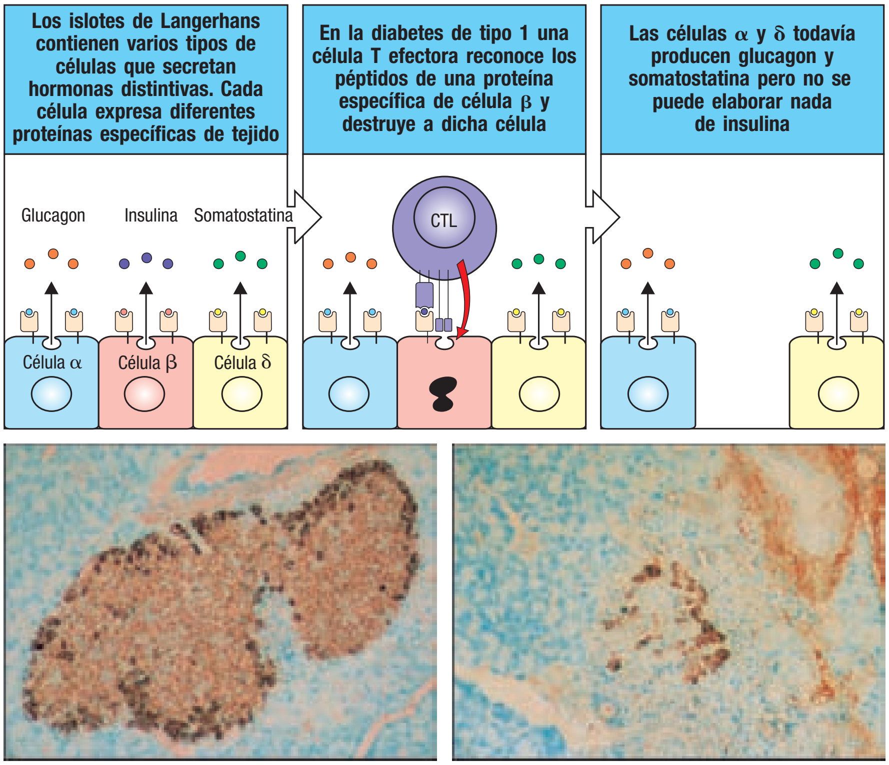
ejemplo, se pueden utilizar autoanticuerpos para teñir tejidos propios y demostrar la distribución del autoantígeno, mientras que no se pueden utilizar células T de la misma manera. No obstante, hay pruebas sólidas de la participación de las células T autorreactivas en varias enfermedades autoinmunitarias. En la diabetes tipo 1, por ejemplo, las células β productoras de insulina de los islotes pancreáticos de Langerhans son destruidas de forma selectiva por células T citotóxicas específicas. En casos raros en los cuales se trasplantó a pacientes diabéticos la mitad de un páncreas de un donador gemelo idéntico, las células β en el tejido insertado fueron destruidas de forma rápida y selectiva por las células T del receptor. La recidiva de la enfermedad puede prevenirse mediante el fármaco inmunosupresor ciclosporina A (véase cap. 15), el cual inhibe la activación de las células T.

Los autoantígenos reconocidos por las células T CD4 pueden identificarse añadiendo células o tejidos que contienen autoantígenos a cultivos de células mononucleares de la sangre y poniendo a prueba el reconocimiento por las células CD4 derivadas de un paciente autoinmune. Si existe el autoantígeno, deberá presentarse con eficacia, debido a que los fagocitos en los hemocultivos pueden captar proteínas extracelulares, degradarlas en vesículas intracelulares y presentar los péptidos resultantes unidos a las moléculas del MHC de clase II. La identificación de péptidos autoantigénicos es muy difícil en las enfermedades autoinmunitarias en las cuales las células T CD8 desempeñan una función, en virtud de que los autoantígenos reconocidos por las células T CD8 no son presentados con eficacia en tales cultivos. Los péptidos presentados por las moléculas del MHC de clase I por lo general deben elaborarlos las células blanco propiamente dichas (véase el cap. 5); por tanto, se deben utilizar células intactas del tejido diana del paciente para estudiar las células T CD8 autorreactivas que ocasionan lesión en los tejidos. Por otro lado, la patogenia de la enfermedad por sí misma puede brindar claves que permiten identificar al antígeno en algunas enfermedades mediadas por células T CD8. Por ejemplo, en la diabetes tipo 1, las células β productoras de insulina parecen ser atacadas específicamente y destruidas por células T CD8 (fig. 14-26). Esto indica que una proteína singular de las células β es el origen del péptido reconocido por las células T CD8 patógenas. Los estudios en el modelo de diabetes tipo 1 en el ratón NOD han demostrado que los péptidos de la insulina en sí son reconocidos por las células CD8 patógenas, lo que confirma que la insulina es uno de los principales autoantígenos en este modelo de diabetes.

Injerto de riñón para complicaciones de diabetes mellitus insulinodependiente autoinmunitaria

La esclerosis múltiple es un ejemplo de una enfermedad neurológica crónica mediada por las células T que es causada por una respuesta inmunitaria destructiva contra varios antígenos del cerebro, entre los que se incluyen la proteína básica de la mielina (MBP), la proteína proteolipídica (PLP) y la glucoproteína mielínica de oligodendrocitos (MOG). Adquiere su nombre de las lesiones duras (escleróticas) o placas que se presentan en la sustancia blanca del sistema nervioso central. Estas lesiones muestran disolución de la mielina que en situaciones normales reviste los axones de las células nerviosas, junto con los infiltrados inflamatorios de linfocitos y macrófagos, sobre todo a lo largo de los vasos sanguíneos. Los pacientes con esclerosis múltiple presentan diversos síntomas neurológicos, entre los que se incluyen debilidad muscular, ataxia, ceguera y parálisis de las extremidades. En general, los linfocitos y otras células sanguíneas no atraviesan la barrera hematoencefálica, pero si se inflama el cerebro y sus vasos sanguíneos, se

Esclerosis múltiple



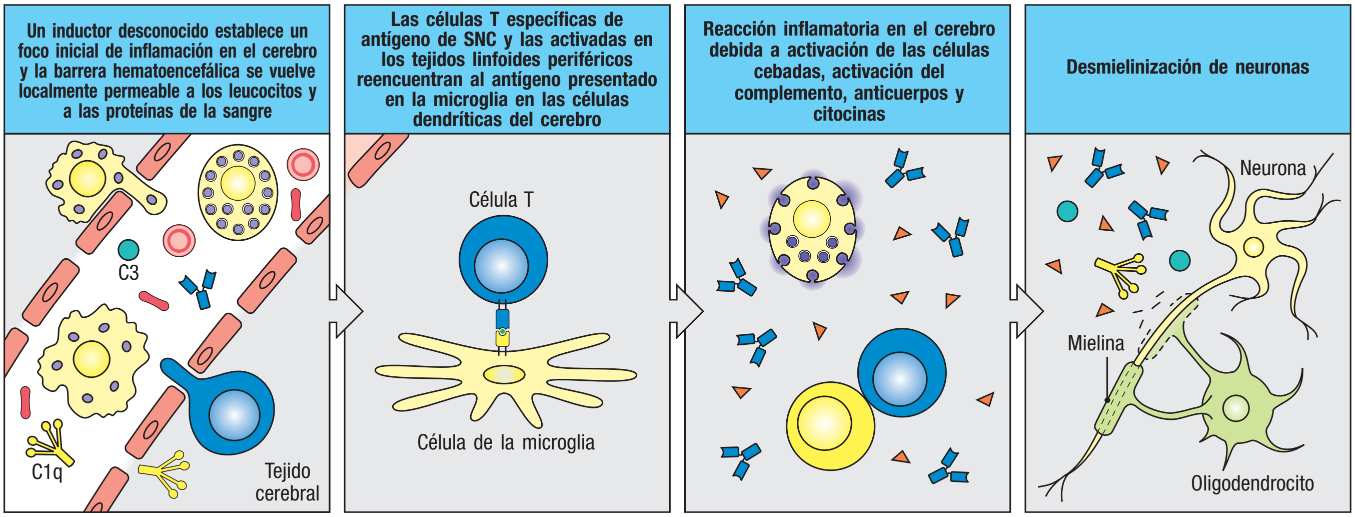
Los islotes de Langerhans contienen varios tipos de células que secretan hormonas distintivas. Cada célula expresa diferentes proteínas específicas de tejido

En la diabetes de tipo 1 una célula T efectora reconoce los péptidos de una proteína específica de célula β y destruye a dicha célula

Las células α y δ todavía producen glucagon y somatostatina pero no se puede elaborar nada de insulina

Fig. 14-26. La destrucción selectiva de células β pancreáticas en la diabetes de tipo 1 indica que el autoantígeno es producido en las células β y reconocido en su superficie. En la diabetes de tipo 1 hay una destrucción muy específica de las células β productoras de insulina en los islotes pancreáticos de Langerhans, respetando otros tipos de células de los islotes (α y δ). Esto se muestra de forma esquemática en los paneles superiores. En los de la parte inferior, la insulina y el glucagon de los islotes de ratones normales (izquierda) y de ratones diabéticos (derecha) están teñidos de color pardo y de color negro, respectivamente, lo que permite observar las células β (pardo) y las α (negro). Adviértanse los linfocitos que infiltran el islote en el ratón diabético (derecha) y la pérdida selectiva de las células β, en tanto que son respetadas las células α. La morfología característica del islote también se altera con la destrucción de las células β. Fotografía cortesía de I. Visintin.

rompe dicha barrera. Cuando ocurre esto, las células T CD4 activadas autorreactivas para los antígenos del cerebro y que expresan integrina α_4:β_1 pueden fijar molécula de adherencia de las células vasculares (VCAM) en la superficie del endotelio de la vénula activada (véase la sección 10-6), lo que permite que las células T emigren fuera del vaso sanguíneo. En esta parte se reencuentran con su autoantígeno específico presentado por las moléculas del MHC de clase II en las células de la microglia (fig. 14-27). La microglia son células fagocíticas semejantes a los macrófagos del sistema inmunitario innato que residen en el sistema nervioso central y, al igual que los macrófagos, pueden funcionar como células presentadoras de antígenos. La inflamación produce un aumento en la permeabilidad vascular y el sitio es infiltrado con intensidad por las células T y los macrófagos activados, que producen citocinas de T_H1, como IFN-γ, que exacerban la inflamación, ocasionando un reclutamiento adicional de células T, células B, macrófagos y células dendríticas en el sitio de la lesión. Las células B autorreactivas producen



Un inductor desconocido establece un foco inicial de inflamación en el cerebro y la barrera hematoencefálica se vuelve localmente permeable a los leucocitos y a las proteínas de la sangre

Las células T específicas de antígeno de SNC y las activadas en los tejidos linfoides periféricos reencuentran al antígeno presentado en la microglia en las células dendríticas del cerebro

Reacción inflamatoria en el cerebro debida a activación de las células cebadas, activación del complemento, anticuerpos y citocinas

Desmielinización de neuronas

Fig. 14-27. Patogenia de la esclerosis múltiple. En sitios de inflamación, las células T activadas autorreactivas para los antígenos cerebrales pueden atravesar la barrera hematoencefálica y entrar al cerebro, donde se encuentran de nuevo con sus antígenos en las células de la microglia y secretan citocinas como el IFN-γ. La producción de citocinas de macrófagos y de células T exacerba la inflamación e induce una mayor afluencia de células sanguíneas (incluidos los macrófagos, las células dendríticas y las células B) y de proteínas hemáticas (como las del complemento) en el sitio afectado. Las células cebadas también se activan. Todavía no se comprenden bien las funciones individuales de estos componentes en la desmielinización y en la pérdida de la función neuronal. SNC, sistema nervioso central.

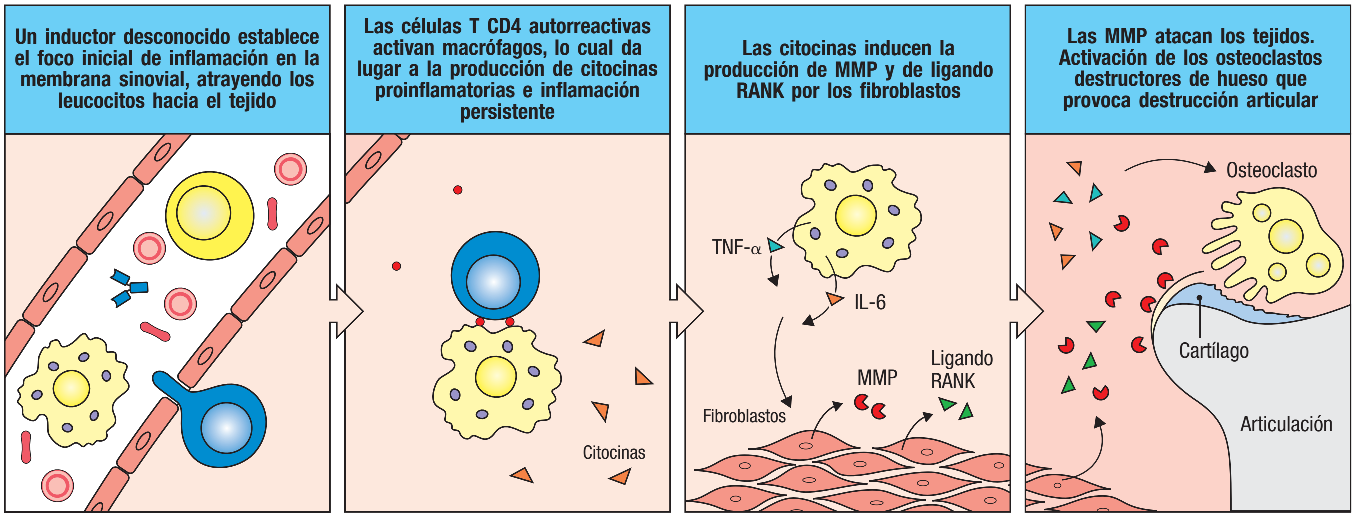

Un inductor desconocido establece el foco inicial de inflamación en la membrana sinovial, atrayendo los leucocitos hacia el tejido
Las células T CD4 autorreactivas activan macrófagos, lo cual da lugar a la producción de citocinas proinflamatorias e inflamación persistente
Las citocinas inducen la producción de MMP y de ligando RANK por los fibroblastos
Las MMP atacan los tejidos. Activación de los osteoclastos destructores de hueso que provoca destrucción articular
Citocinas
TNF-α
IL-6
Fibroblastos
MMP
Ligando RANK
Osteoclasto
Cartílago
Articulación

Fig. 14-28. Patogenia de la artritis reumatoide. La inflamación de la membrana sinovial, iniciada por algún inductor desconocido, atrae linfocitos autorreactivos y macrófagos hacia el tejido inflamado. Las células T CD4 efectoras autorreactivas activan los macrófagos con la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-17 y TNF-α. Los fibroblastos activados por las citocinas producen metaloproteinasas de la matriz (MMP) que contribuyen con la destrucción del tejido. La citocina de la familia del TNF, ligando RANK, expresada por las células T y por los fibroblastos en la articulación inflamada, es el principal activador de los osteoclastos destructores de hueso. Los anticuerpos contra varias proteínas de las articulaciones también se producen (no se muestra), pero es dudosa su participación en la patogenia.

autoanticuerpos contra los antígenos de mielina con la ayuda de las células T. Las células cebadas activadas liberan histamina que contribuye a la inflamación. Estas actividades combinadas desencadenan la desmielinización y la interferencia en la función neuronal.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica caracterizada por inflamación de la sinovia (la membrana delgada que reviste una articulación). A medida que avanza la enfermedad, la sinovia inflamada invade y lesiona el cartílago, después de lo cual ocurre erosión del tejido óseo (fig. 14-28). Los pacientes con artritis reumatoide padecen dolor crónico, disfunción y discapacidad. A la artritis reumatoide en un principio se le consideraba como una enfermedad autoinmunitaria impulsada en primera instancia por las células B que producen autoanticuerpos anti-IgG llamado factor reumatoide (véase sección 14-4). Sin embargo, la identificación del factor reumatoide en algunos individuos sanos, y su carencia en algunos pacientes con artritis reumatoide, señaló que mecanismos más complejos intervienen en esta entidad patológica. El descubrimiento de que la artritis reumatoide guarda interrelación con genes HLA-DR de la clase II específicos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) indicó que las células T intervenían en la patogenia de esta enfermedad. En ella, al igual que en la esclerosis múltiple, las células T CDC4 autorreactivas son activadas por células dendríticas y por citocinas inflamatorias producidas por los macrófagos. Una vez activadas, las células T autorreactivas proporcionan ayuda a las células T para diferenciarse en células plasmáticas que producen anticuerpos artritogénicos. Los autoantígenos como el colágeno de tipo II, los proteoglucanos, el agrecano, la proteína de vinculación al cartílago y las proteínas de choque térmico se han propuesto como antígenos potenciales en virtud de su capacidad para provocar artritis en ratones. No obstante, su participación patógena en el ser humano aún no se ha dilucidado del todo. Las células T activadas producen citocinas, las cuales a su vez estimulan monocitos/macrófagos, células endoteliales y fibroblastos para que produzcan más citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1 e IFN-γ o quimiocinas (CXCL8, CCL2) y por último metaloproteinasas de la matriz (MMP), que intervienen en la destrucción de los tejidos. Sin embargo, es necesario tener presente que en la artritis reumatoide, al igual que en muchas otras enfermedades autoinmunitarias, aún se desconoce cómo se inicia la enfermedad. Los modelos de artritis reumatoide en el ratón revelan que las células T son necesarias al igual que las células B para iniciar la enfermedad, en virtud de que los ratones que carecen de células T CD3^{+} o células B son resistentes a presentarla.

Artritis reumatoide

Resumen

Las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse en términos generales en las que afectan a un órgano específico y las que afectan a diversos tejidos del organismo. Las enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos incluyen la diabetes, la esclerosis múltiple, la miastenia grave y la enfermedad de Graves. En cada caso, las funciones efectoras dirigen autoantígenos que se restringen a órganos específicos: las células β productoras de insulina en el páncreas (diabetes), la mielina que envuelve los axones con una vaina en el sistema nervioso central (esclerosis múltiple) y el receptor de hormona estimulante de la tiroides (enfermedad de Graves). Por otra parte, las enfermedades generales como el lupus eritematoso diseminado producen inflamación en múltiples tejidos en virtud de que sus autoantígenos, que incluyen cromatina y ribonucleoproteínas, se encuentran en todas las células del organismo. Las enfermedades generales en particular tienden a mostrar una evolución crónicamente activa si no se tratan, dado que no se pueden depurar sus autoantígenos. Otra forma de clasificar las enfermedades autoinmunitarias es según las funciones efectoras que son las más importantes en la patogenia. Sin embargo, cada vez resulta más claro que muchas enfermedades que en un tiempo se consideraron mediadas sólo por una función efectora en realidad implican varias de ellas. De esta manera, las enfermedades autoinmunitarias se asemejan a las respuestas inmunitarias dirigidas por microorganismos patógenos, que por lo general inducen las actividades de múltiples efectores.

Para que una enfermedad se defina como autoinmunitaria, debe demostrarse que la lesión de los tejidos es causada por la respuesta inmunitaria adaptativa a los autoantígenos. La prueba más convincente de que la respuesta inmunitaria tiene una relación causal en la autoinmunidad es la transferencia de la enfermedad cuando se traslada el componente activo de la respuesta inmunitaria a un receptor apropiado. Las enfermedades autoinmunitarias son mediadas por linfocitos autorreactivos o por sus productos solubles, o por ambos, citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos que intervienen en la inflamación y en la lesión de tejidos. Algunas enfermedades autoinmunitarias son causadas por anticuerpos que se unen a receptores en la superficie celular, ocasionando un exceso de actividad o inhibición de la función del receptor. En estas enfermedades, el paso trasplacentario de autoanticuerpos IgG naturales puede ocasionar enfermedad en el feto y en el neonato. Las células T pueden intervenir de forma directa en la inflamación o en la destrucción celular y también son necesarios para mantener las respuestas de autoanticuerpo. Asimismo, las células B son importantes células presentadoras de antígeno para prolongar las respuestas de células T específicas de autoantígeno y para ocasionar la diseminación del epítopo. Pese a los conocimientos que se tienen de los mecanismos de la lesión hística en los enfoques terapéuticos que esta información ha engendrado, la interrogante más profunda e importante es de qué manera se desencadena la respuesta autoinmunitaria.

Fundamento genético y ambiental de la autoinmunidad

Dados los complejos y variados mecanismos que existen para prevenir la autoinmunidad, no es sorprendente que las enfermedades autoinmunitarias sean el resultado de múltiples factores, tanto genéticos como ambientales. Primero se analiza la base genética de la autoinmunidad, tratando de comprender de qué manera los defectos genéticos alteran diversos mecanismos de tolerancia. Sin embargo, los defectos genéticos por sí solos no siempre son suficientes para producir enfermedades autoinmunitarias. Factores ambientales como toxinas, fármacos e infecciones también tienen una participación importante, aunque estos factores no están bien dilucidados. Como se puede observar, los factores genéticos y los ambientales en conjunto pueden superar los mecanismos de tolerancia y ocasionar enfermedad autoinmunitaria.

14-18 Las enfermedades autoinmunitarias tienen un importante componente genético

Si bien todavía se están dilucidando las causas de la autoinmunidad, resulta claro que algunos individuos tienen predisposición genética a dicha condición. Tal vez la demostración más clara de este fenómeno se observe en varias cepas de ratón endogámicas que son propensas a diversos tipos de enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, los ratones de la cepa NOD son muy propensos a adquirir diabetes. El ratón hembra se vuelve diabético con más rapidez que el macho (fig. 14-29). Muchas enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las mujeres que en los varones (véase la fig. 14-33), aunque en ocasiones es correcto lo opuesto. Las enfermedades autoinmunitarias en el ser humano también tienen un componente genético. Algunas enfermedades autoinmunitarias, entre las que se incluyen la diabetes de tipo 1, se presentan en familias, lo que señala la intervención de una susceptibilidad genética. De manera muy convincente, si resulta afectado uno de dos gemelos idénticos (monocigóticos), entonces el otro gemelo muy probablemente también resultará afectado, en tanto que la concordancia de la enfermedad es mucho menor en los gemelos no idénticos (dicigóticos).

Sin duda también intervienen las influencias ambientales. Por ejemplo, si bien la mayoría de una colonia de ratones con NOD está destinada a contraer diabetes, los integrantes lo harán a diferentes edades (véase la fig. 14-29). Asimismo, el momento en que inicia la enfermedad a menudo difiere entre la colonia de animales de un investigador y la de otro, aun cuando todos los ratones sean genéticamente idénticos. Por consiguiente, variables ambientales deben en parte determinar la tasa de desarrollo de la diabetes; algunos incluso evaden la enfermedad del todo. Los gemelos idénticos también tienen características similares. En el caso del lupus eritematoso diseminado, si bien la enfermedad se presenta en los dos hermanos en casi 25% de los gemelos monocigóticos, la tasa global es mucho más elevada que la probabilidad normal de adquirir lupus eritematoso diseminado. No obstante, la tasa de concordancia dista mucho de acercarse al 100%. La explicación de la concordancia parcial podría radicar en variables ambientales o sólo podría ser un fenómeno fortuito.

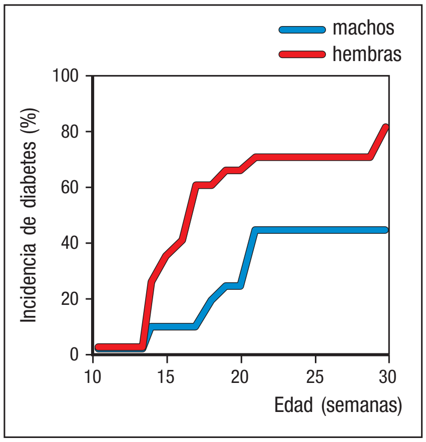


Fig. 14-29. Diferencias sexuales en la frecuencia de las enfermedades autoinmunitarias. Muchas enfermedades autoinmunitarias son más comunes en las hembras que en los machos, según se ilustra en esta gráfica por la frecuencia acumulada de diabetes en una población de ratones NOD propensos a diabetes. Las hembras (línea roja) adquieren diabetes a una edad mucho más temprana que los machos, lo que indica su mayor predisposición. Datos amablemente proporcionados por S. Wong.

14-19 Un defecto en un solo gen puede ocasionar enfermedad autoinmunitaria

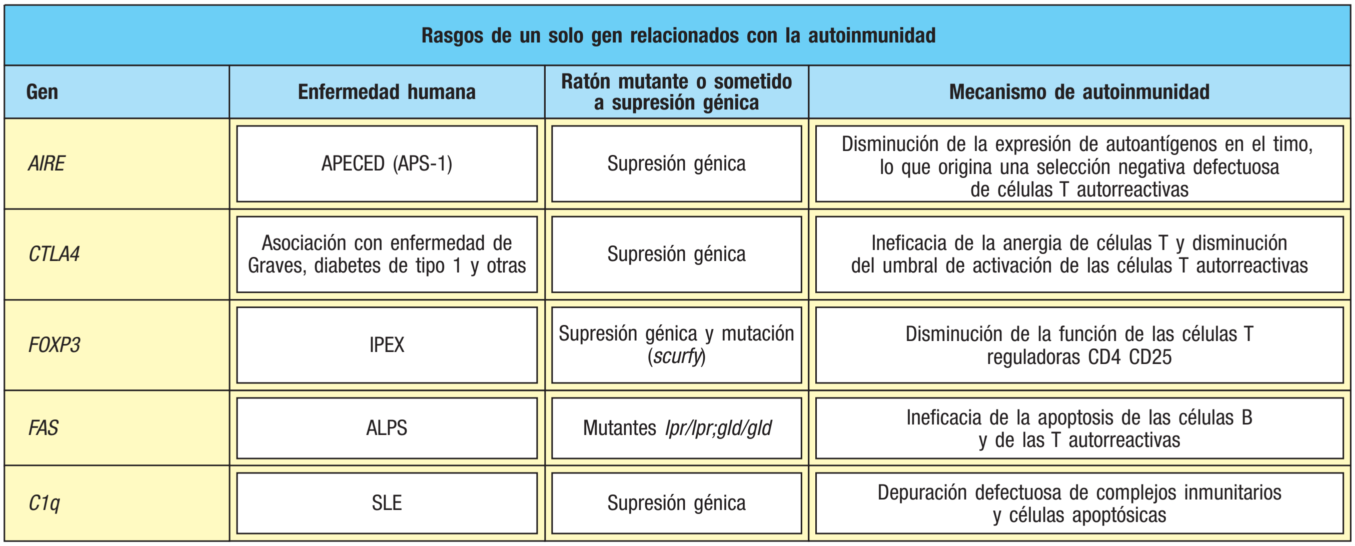
La predisposición a la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias comunes se debe a los efectos combinados de múltiples genes, pero existe un número muy pequeño de enfermedades autoinmunitarias monogénicas conocidas. En éstas, la exposición del alelo predisponente confiere un riesgo muy elevado de enfermedad al individuo, pero el impacto global en la población es mínimo en virtud de que estas variantes son raras (fig. 14-30). La existencia de enfermedades autoinmunitarias monogénicas se observó primero en ratones mutantes, en los cuales la herencia de un síndrome autoinmunitario siguió un patrón compatible con un defecto en un solo gen. Los alelos de enfermedades autoinmunitarias suelen ser recesivos o estar ligados al cromosoma X. Por ejemplo, la enfermedad APECED, que se explica en la sección 14-3, es una enfermedad autoinmunitaria recesiva causada por un defecto en el gen *AIRE.*

Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)

Dos síndromes autoinmunitarios monogénicos se han vinculado con defectos en las células T reguladoras. El síndrome autoinmunitario recesivo ligado al cromosoma X **IPEX** (síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X) es causado por una mutación en el gen del factor de transcripción FoxP3, que es un factor decisivo en la diferenciación de algunos tipos de células T reguladoras (véase la sección 8-20). También conocida como XLAAD (síndrome de autoinmunidad y desregulación alérgica ligado al cromosoma X), esta enfermedad se caracteriza por una inflamación alérgica grave, poliendocrinopatía autoinmunitaria, diarrea secretora, anemia hemolítica y trombocitopenia, y por lo general desencadena el deceso en una etapa temprana. Pese a la mutación, en este grupo de pacientes, las cifras de células T_{reg} CD4 CD25, las células que por lo general intervienen en el mantenimiento de la tolerancia periférica (véase la sección 14-7), fueron comparables con las determinadas en la sangre de individuos sanos; sin embargo, se redujo su función supresora. Una mutación espontánea en el gen *FoxP3* del ratón (la mutación *scurfy*) desencadena una enfermedad autoinmunitaria general análoga en este caso vinculada con la ausencia de células T_{reg} CD4 CD25.

Síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX)

Se ha identificado un segundo caso de autoinmunidad resultante de un defecto genético en la función de células T reguladoras en un solo paciente con



Rasgos de un solo gen relacionados con la autoinmunidad			
Gen	**Enfermedad humana**	**Ratón mutante o sometido a supresión génica**	**Mecanismo de autoinmunidad**
AIRE	APECED (APS-1)	Supresión génica	Disminución de la expresión de autoantígenos en el timo, lo que origina una selección negativa defectuosa de células T autorreactivas
CTLA4	Asociación con enfermedad de Graves, diabetes de tipo 1 y otras	Supresión génica	Ineficacia de la anergia de células T y disminución del umbral de activación de las células T autorreactivas
FOXP3	IPEX	Supresión génica y mutación (*scurfy*)	Disminución de la función de las células T reguladoras CD4 CD25
FAS	ALPS	Mutantes *lpr/lpr;gld/gld*	Ineficacia de la apoptosis de las células B y de las T autorreactivas
C1q	SLE	Supresión génica	Depuración defectuosa de complejos inmunitarios y células apoptósicas

Fig. 14-30. Rasgos de un solo gen relacionados con la autoinmunidad. APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica; APS-1, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1; IPEX, síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; ALPS, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. La mutación *lpr* en los ratones afecta al gen de Fas, en tanto que la mutación *gld* afecta al gen del FasL. Reimpreso con autorización de Macmillan Publishers Ltd: *Nature*. J. D. Rioux, A.K. Abbas, **435:**584-589, © 2005.

una deficiencia de CD25 a consecuencia de una deleción en *CD25* y de alteraciones en la tolerancia periférica. Este paciente padecía deficiencias inmunitarias múltiples y enfermedades autoinmunitarias y era muy susceptible a las infecciones. Estos datos confirman además las funciones importantes de las células T_{reg} CD25 CD4 en la regulación del sistema inmunitario.

Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS)

Un caso interesante de una enfermedad autoinmunitaria monogénica es el síndrome autoinmunitario general causado por mutaciones en el gen para Fas. Fas por lo regular se encuentra en la superficie de las células T y de las B activadas y cuando es ligado por el FasL señala a la célula portadora de Fas que experimente apoptosis (véase la sección 8-27). De esta manera funciona limitando la magnitud de las respuestas inmunitarias. Las mutaciones que eliminan o inactivan Fas llevan a una acumulación masiva de linfocitos sobre todo de las células T y en ratones la producción de grandes cantidades de autoanticuerpos patógenos. La enfermedad resultante es semejante al lupus eritematoso diseminado, aunque la variante típica de dicha enfermedad en el ser humano no se ha vinculado con mutaciones en Fas. Una mutación que desencadenó este síndrome autoinmunitario se observó inicialmente en la cepa de ratón MRL y se le llamó *lpr*, por linfoproliferación; hace poco fue identificada como una mutación en *Fas*. Los investigadores que estudiaron un grupo de pacientes humanos con el poco frecuente **síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS)**, un síndrome similar al observado en los ratones MRL/*lpr,* identificaron y clonaron el gen mutante que origina la mayoría de estos casos, que también resultó ser *Fas* (véase la fig. 14-30).

Las enfermedades autoinmunitarias causadas por genes individuales no son comunes. No obstante, son de gran interés, puesto que las mutaciones que ocasionan identifican algunas de las vías importantes que por lo general previenen el desarrollo de respuestas autoinmunitarias.

14-20 Diversos métodos han permitido esclarecer la base genética de la autoinmunidad

Desde el advenimiento de la tecnología de la supresión génica en los ratones (véase la sección A-47, Apéndice 1), muchos genes que codifican proteínas en el sistema inmunitario se han suprimido en condiciones experimentales. Varias de estas cepas de ratones mutantes tienen signos de enfermedad autoinmunitaria, incluidos autoanticuerpos y, en algunos casos, infiltración de órganos por células T. El estudio de estos ratones ha expandido de manera considerable los conocimientos de las vías genéticas que pueden contribuir con la autoinmunidad y que por tanto podrían ser aptos para las mutaciones naturales. Se han identificado por lo menos 20 genes cuya deleción o sobreexpresión puede contribuir con la patogenia de la autoinmunidad. Éstos codifican citocinas, correceptores, miembros

Defectos en la producción de citocinas o en la señalización que pueden provocar autoinmunidad		
Defecto	**Citocina o señal intracelular**	**Resultado**
Expresión excesiva	TNF-α	Enteropatía inflamatoria, artritis, vasculitis
	IL-2, IL-7, IL-10, IL-2R, IL-10R	Enteropatía inflamatoria
	IL-3	Síndrome desmielinizante
	IFN-γ	La expresión excesiva en la piel provoca SLE
	STAT4	Enteropatía inflamatoria
Expresión insuficiente	TNF-α	SLE
	Agonistas de receptor de IL-1	Artritis
	STAT3	Enteropatía inflamatoria
	TGF-β	La expresión ubicua insuficiente provoca enteropatía inflamatoria. La expresión limitada específicamente en las células T produce SLE

Fig. 14-31. Defectos en la producción de citocinas o en la señalización que pueden desencadenar autoinmunidad. Algunas de las vías de señalización que intervienen en la autoinmunidad se han identificado mediante análisis genético, principalmente en modelos animales. Aquí se enuncian los efectos de la expresión excesiva o de la expresión insuficiente de algunas citocinas y de ciertas moléculas de señalización intracelular (véanse más detalles en el texto).

de cascadas de señalización de citocinas o de antígenos, moléculas coestimuladoras, proteínas que intervienen en vías que favorecen la apoptosis y vías que la inhiben, así como proteínas que despejan antígenos o complejos antígeno-anticuerpo. Algunas de las citocinas y proteínas de señalización implicadas en las enfermedades autoinmunitarias se enlistan en la figura 14-31 y en la figura 14-32 se enuncian algunas de las relaciones conocidas para otras categorías de proteínas.

En el ser humano, la interrelación de la autoinmunidad con un gen o región genética específicos puede evaluarse mediante estudios de familia a gran escala, o mediante estudios de relación en la población general, que investigan una correlación entre la frecuencia de enfermedad y alelos variantes, marcadores genéticos, replicaciones o deleciones y en tiempos más recientes con **polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)**, posiciones en el genoma que difieren en una sola base entre los individuos. Estos estudios han respaldado el concepto de que la susceptibilidad génica a las enfermedades autoinmunitarias en los seres humanos por lo general se debe a una combinación de alelos de susceptibilidad y múltiples loci. Por ejemplo, en extensos estudios de relación en los que se analizan genes de susceptibilidad putativos en seres humanos, varias de las enfermedades autoinmunitarias más comunes, entre las que se incluyen diabetes de tipo 1, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, muestran una interrelación genética con el locus de *CTLA4* en el cromosoma 2. La proteína de superficie celular CTLA-4 es producida por las células T activadas y es un receptor inhibidor de moléculas coestimuladoras de B7 (véase la sección 8-14). Los efectos de la variación genética en *CTLA4* sobre la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1 se han estudiado en los ratones. El gen *CTLA4* está situado en el cromosoma 1 del ratón en un grupo con los genes de los otros receptores coestimuladores, CD28 e ICOS. Cuando esta región genética en la cepa de ratón NOD susceptible a la diabetes fue reemplazada con la misma región de la cepa B10 resistente y autoinmune, confirió resistencia a la diabetes a los ratones NOD. Al parecer la variación genética en el corte y empalme del mRNA del gen *CTLA4* puede contribuir con la diferencia en la susceptibilidad. Las variantes de cortes y empalmes de CTLA-4 que carecen de una porción esencial para unirse a sus ligandos B7.1 y B7.2 todavía eran resistentes a la activación y hubo una mayor expresión de esta variante en las células T con memoria y en las reguladoras de los ratones resistentes a la diabetes.

Un segundo locus, *PTPN22*, se ha implicado en la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1 y a la artritis reumatoide. Este gen codifica una proteína fosfatasa de tirosina relacionada con el tejido linfoide que, al igual que CTLA-4, en general interviene suprimiendo la activación de las células T.

Fig. 14-32. Categorías de defectos genéticos que provocan síndromes autoinmunitarios. Se han identificado muchos genes en los cuales las mutaciones predisponen a la autoinmunidad en los seres humanos y en modelos animales. Éstos se comprenden mejor por el tipo de proceso afectado por el defecto genético. Aquí se muestra una lista de estos genes, organizados por proceso (véanse más detalles en el texto). En algunos casos se ha identificado el mismo gen en ratones y en seres humanos. En otras ocasiones, diferentes genes que afectan al mismo mecanismo están implicados en ambas especies. El menor número de genes humanos identificados hasta el momento indudablemente refleja la dificultad de localizar los genes que intervienen en las poblaciones humanas exogámicas.

Mecanismo propuesto	Modelos murinos	Fenotipo en la enfermedad	Gen humano afectado	Fenotipo de la enfermedad
Depuración y presentación de antígeno	Supresión génica de C1q	De tipo lúpico	C1q	De tipo lúpico
	Supresión génica de C4		C2 C4	
			Lectina fijadora de manosa	
	Supresión génica de AIRE	Autoinmunidad multiorgánica que semeja APECED	AIRE	APECED
	Supresión génica de Mer	De tipo lúpico		
Señalización	Supresión génica de SHP-1	De tipo lúpico		
	Supresión génica de Lyn			
	Supresión génica de CD22			
	Mutación puntual de CD45 E613R			
	Células B deficientes en todas las cinasas de la familia SRC (supresión génica triple)			
	Supresión génica de FcγRIIB (molécula de señalización inhibitoria)		FcγRII	Lupus
Moléculas coestimuladoras	Supresión génica de CTLA-4 (bloquea la señal inhibitoria)	Infiltración de linfocitos en los órganos		
	Supresión génica de PD-1 (bloquea la señal inhibitoria)	De tipo lúpico		
	Expresión excesiva de BAFF (ratón transgénico)			
Apoptosis	Supresión génica de Fas (*lpr*)	De tipo lúpico con infiltrados de linfocitos	Mutaciones de *Fas* y *FasL* (ALPS)	De tipo lúpico con infiltrados de linfocitos
	Supresión génica de FasL (*gld*)			
	Expresión excesiva de Bcl-2 (ratón transgénico)	De tipo lúpico		
	Deficiencia heterocigótica de Pten			

14-21 Los genes que predisponen a la autoinmunidad corresponden a categorías que afectan uno o más de los mecanismos de tolerancia

Los genes identificados como predisponentes a la autoinmunidad pueden clasificarse de la manera siguiente: genes que afectan la disponibilidad de autoantígenos y su depuración; los que afectan la apoptosis; los que afectan los umbrales de señalización; los que intervienen en la expresión de genes de la citocina; y los que afectan la expresión de las moléculas coestimuladoras (véanse las figuras 14-31 y 14-32).

Los genes que controlan la disponibilidad de antígenos y su depuración son importantes en el nivel central en el timo al poner a disposición proteínas propias que inducen la tolerancia en los linfocitos en desarrollo o en el nivel periférico para controlar de qué manera las moléculas propias se ponen a disposición en una forma inmunógena para los linfocitos periféricos. En la tolerancia periférica, una deficiencia hereditaria de algunas proteínas del complemento guarda una relación intensa con la aparición del lupus eritematoso diseminado en el ser humano. En concretos C1q, C3 y C4 son importantes para depurar las células apoptósicas y los complejos inmunitarios. Si las células apoptósicas y los complejos inmunitarios no son respetados, esto incrementa la inmunogenicidad para los linfocitos autorreactivos de baja afinidad en la periferia. Los genes que controlan la apoptosis, como *Fas,* son importantes para regular la duración y el vigor de las respuestas inmunitarias. La imposibilidad de regular en forma apropiada las respuestas inmunitarias puede ocasionar una destrucción excesiva de los tejidos propios, liberando autoantígenos. Además, en virtud de que la deleción clonal y la anergia no son absolutas, las respuestas inmunitarias pueden incluir algunas células autorreactivas. Mientras sus cifras estén limitadas por mecanismos apoptósicos, pueden no ser suficientes para ocasionar enfermedad autoinmunitaria, pero podrían ocasionar un problema si la apoptosis no es regulada en forma apropiada.

Tal vez la categoría más extensa de mutaciones relacionadas con la autoinmunidad comprende las interrelacionadas con señales que controlan la activación de los linfocitos. Un subgrupo contiene mutaciones que inhabilitan reguladores negativos de la activación de linfocitos y por tanto provocan la hiperproliferación de linfocitos y de respuestas inmunitarias acentuadas. Éstas incluyen mutaciones en CTLA-4 (según se describe en la sección 14-20), en los receptores de Fc inhibidores y en los receptores que contienen ITIM (véase la sección 6-20), como CD22 en las células B. Otro subgrupo contiene mutaciones en proteínas que intervienen en la transducción de señales a través del receptor de antígeno en sí. El ajuste de los umbrales en cualquier dirección, para incrementar o disminuir la sensibilidad a la señalización, puede ocasionar autoinmunidad, lo que depende de la situación. Una disminución en la sensibilidad en el timo, por ejemplo, puede provocar ineficacia en la selección negativa y de esta manera causar autorreactividad en la periferia. En cambio, el incremento de la sensibilidad de los receptores en la periferia puede llevar a una mayor y prolongada activación, lo cual de nuevo origina una respuesta inmunitaria acentuada con el efecto secundario de la autoinmunidad. Un subgrupo final de mutaciones comprende aquellas que afectan la expresión de genes codificadores de oxitocina y de moléculas coestimuladoras.

14-22 Los genes del MHC tienen una función importante en el control de la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias

Entre todos los loci genéticos que podrían contribuir con la autoinmunidad, la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias hasta el momento se han interrelacionado de una manera más uniforme con el genotipo del MHC. En la figura 14-33 se muestran las enfermedades autoinmunitarias humanas que tienen vínculos con el tipo de HLA (MHC). Para la mayoría de estas enfermedades, la susceptibilidad está relacionada de manera más intensa con los alelos del MHC de clase II, pero en algunos casos hay importantes relaciones con los alelos específicos del MHC de clase I. En algunos casos, los alelos de la clase III como los de TNF-α o de proteína de complemento se han vinculado con enfermedades. El

Fig. 14-33. Asociaciones del serotipo de HLA y el sexo con la susceptibilidad a presentar enfermedades autoinmunitarias. El “riesgo relativo” para un alelo de HLA en una enfermedad autoinmunitaria se calcula comparando el número observado de pacientes portadores del alelo de HLA con el número que se esperaría, dada la prevalencia del alelo de HLA en la población general. Para la diabetes mellitus insulinodependiente de tipo 1, la relación de hecho es con el gen de HLA-DQ, que se vincula muy de cerca con los genes DR pero no es detectable mediante la determinación de serotipo. Algunas enfermedades muestran una tendencia significativa en la proporción de género sexual; se considera que esto implica que las hormonas sexuales intervienen en la patogenia. De acuerdo con esto, la diferencia en la proporción de individuos de uno y otro sexo en estas enfermedades es mayor entre la menarquia y la menopausia, periodo en que las concentraciones de tales hormonas son más altas.

Asociaciones del serotipo HLA con la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad	Alelo de HLA	Riesgo relativo	Proporción de género (♀:♂)
Espondilitis anquilosante	B27	87.4	0.3
Uveítis anterior aguda	B27	10	<0.5
Síndrome de Goodpasture	DR2	15.9	~1
Esclerosis múltiple	DR2	4.8	10
Enfermedad de Graves	DR3	3.7	4–5
Miastenia grave	DR3	2.5	~1
Lupus eritematoso diseminado	DR3	5.8	10–20
Diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente)	DR3/DR4 heterocigoto	~25	~1
Artritis reumatoide	DR4	4.2	3
Pénfigo vulgar	DR4	14.4	~1
Tiroiditis de Hashimoto	DR5	3.2	4–5

desarrollo de diabetes o de artritis experimentales en ratones transgénicos que expresan antígenos de HLA humanos específicos es muy sugestivo de que los alelos del MHC concretos pueden conferir susceptibilidad a la enfermedad.

La asociación del genotipo del MHC con la enfermedad se valora primero comparando la frecuencia de diferentes alelos en pacientes con su frecuencia en la población normal. En la diabetes de tipo 1, este método originalmente demostró una relación con los alelos de HLA-DR3 y de HLA-DR4 identificados mediante serotipificación (fig. 14-34). Tales estudios también demostraron que el alelo del MHC de clase II HLA-DR2 tiene un efecto protector dominante: los individuos que portan HLA-DR2, incluso en asociación con uno de los alelos de susceptibilidad, raras veces presentan diabetes. Otra forma de determinar si los genes del MHC son importantes en las enfermedades autoinmunitarias radica en estudiar las familias de los pacientes afectados; se ha demostrado que dos hermanos afectados con la misma enfermedad autoinmunitaria tienen mucho más probabilidades que las esperadas de compartir los mismos haplotipos de MHC (fig. 14-35). Puesto que la determinación del genotipo del HLA se ha vuelto más exacta a través de la determinación de la secuencia de DNA de los alelos de HLA, se han definido con más precisión las relaciones con la enfermedad que originalmente fueron descubiertas a través de la determinación del serotipo del HLA. Por ejemplo, ahora se sabe que la

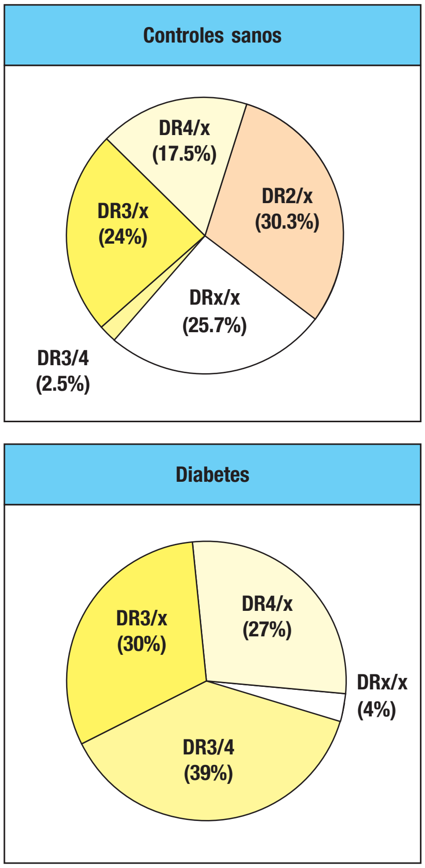


Fig. 14-34. Los estudios de población muestran la asociación de la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1 con el genotipo de HLA. Los genotipos de HLA (determinados mediante serotipificación) de pacientes diabéticos (panel inferior) no son representativos de los que se encuentran en la población general (panel superior). Casi todos los pacientes diabéticos expresan HLA-DR3 o HLA-DR4, y la heterocigosidad para HLA-DR3/DR4 está representada de forma muy excesiva en diabéticos en comparación con individuos de referencia. Estos alelos están muy vinculados con los alelos de HLA-DQ que confieren susceptibilidad a la diabetes tipo 1. En cambio, HLA-DR2 protege contra la aparición de la diabetes y se encuentra sólo muy raras veces en diabéticos. La letra x minúscula representa cualquier alelo diferente a DR2, DR3 o DR4.

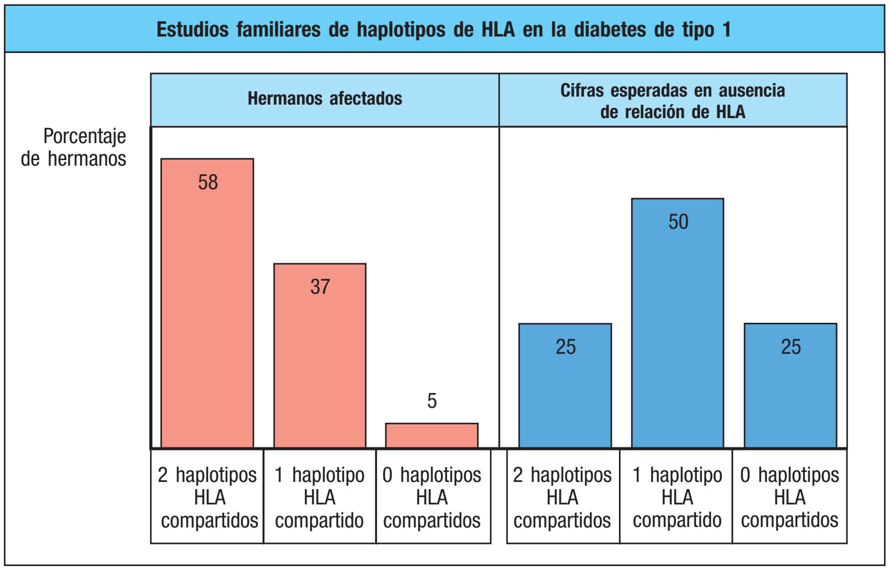


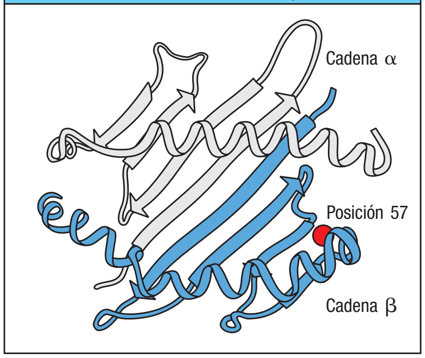
Fig. 14-35. Estudios de familias muestran una potente vinculación entre la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1 y el genotipo de HLA. En las familias en las cuales dos o más hermanos tienen diabetes de tipo 1, es posible comparar los genotipos de HLA de los hermanos afectados, los cuales comparten dos haplotipos de HLA con mucha mayor frecuencia que la que se esperaría si el genotipo de HLA no influyese en la susceptibilidad a la enfermedad.

relación entre la diabetes de tipo 1 y los alelos de DR3 y DR4 se deben a un vínculo genético estrecho con los alelos de DQβ que en realidad confieren susceptibilidad a la enfermedad. De hecho, la susceptibilidad se relaciona de forma más estrecha con polimorfismos en una posición concreta en la secuencia de aminoácidos de la cadena DQβ. La secuencia de aminoácidos más común de dicha cadena tiene un residuo de ácido aspártico en la posición 57 que puede formar un puente salino a través del extremo de la hendidura de unión al péptido de la molécula DQ. En cambio, las cadenas de los pacientes diabéticos de poblaciones caucasoides tienen principalmente valina, serina o alanina en esa posición y por tanto forman moléculas de DQ que carecen de este puente salino (fig. 14-36). La cepa de ratones NOD, que desarrolla diabetes espontánea, también tiene una serina en esa posición en la molécula del MHC de clase II del ratón homóloga, conocida como I-A^{g7}.

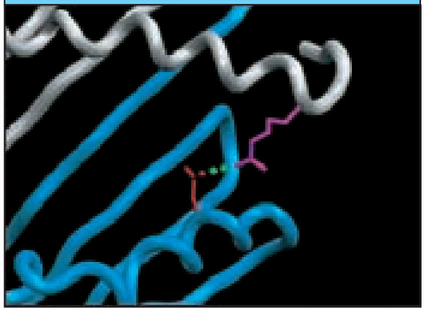
La asociación del genotipo del MHC con las enfermedades autoinmunitarias no es sorprendente debido a que las respuestas autoinmunitarias implican a las células T y la capacidad de éstas para responder a un antígeno determinado depende del genotipo del MHC. Por consiguiente, la relación puede explicarse por medio de un modelo simple en el cual la susceptibilidad a una enfermedad autoinmunitaria es determinada por diferencias en la capacidad de diferentes variantes alélicas de moléculas del MHC para presentar péptidos autoantigénicos a las células T autorreactivas. Esto sería compatible con lo que se sabe con respecto a la participación de las células T en algunas enfermedades. En la diabetes, por ejemplo, hay relaciones con los alelos del MHC de clase I y del MHC de clase II y esto es congruente con la observación de que tanto las células T CD8 como las CD4 que responden a los antígenos presentados por las moléculas del MHC de clase I y del MHC de clase II, respectivamente, median la respuesta autoinmunitaria.

Una hipótesis alternativa sobre las relaciones del genotipo del MHC y la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias resalta la participación de los alelos de MHC en la conformación del repertorio de receptores de célula T (véase cap. 7). Esta hipótesis plantea que los péptidos propios relacionados con determinadas moléculas del MHC pueden estimular la selección positiva de los timocitos en desarrollo que son específicos para autoantígenos concretos. Tales péptidos autoantigénicos podrían expresarse en un nivel demasiado bajo o unirse con demasiada debilidad a las moléculas del MHC propias para favorecer una selección negativa en el timo, pero podrían presentarse en un nivel suficiente o unirse con bastante intensidad para favorecer la selección positiva. Esta hipótesis la respaldan observaciones en torno a que la I-A^{g7}, la molécula del MHC de clase II relacionada con enfermedad en los ratones NOD, fija muchos péptidos de manera muy deficiente y por tanto resulta menos efectiva para facilitar la selección negativa intratímica de las células T que fijan péptidos propios.

La posición 57 de la cadena DQβ afecta la susceptibilidad para padecer diabetes mellitus de tipo 1



Sustitución asociada con resistencia a la IDDM



Sustitución asociada con la susceptibilidad a la IDDM

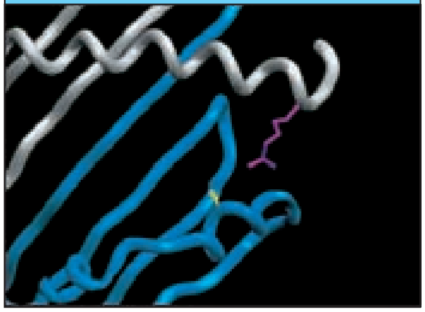


Fig. 14-36. Los cambios en los aminoácidos en la secuencia de una proteína del MHC de clase II se correlacionan con la susceptibilidad a la diabetes y con la protección contra la misma. La cadena HLA-DQβ_1 contiene un residuo de ácido aspártico (Asp) en la posición 57 en la mayoría de las personas; en cambio, en poblaciones caucasoides los pacientes con diabetes de tipo 1 más a menudo tienen valina, serina o alanina en esta posición, así como otras diferencias. La Asp 57, mostrada en rojo en la estructura fundamental de la cadena de DQβ, forma un puente salino (se muestra en verde en el panel central) con un residuo de arginina (mostrado en rojo) en la cadena α adyacente (gris). El cambio a un residuo sin carga (p. ej., alanina, mostrada en amarillo en el cuadro de abajo) altera este puente salino, modificando la estabilidad de la molécula de DQ. La cepa de ratones diabéticos no obesos (NOD) que presenta diabetes espontánea muestra una sustitución similar de serina por ácido aspártico en la posición 57 de la cadena 1-Aβ homóloga y los ratones NOD transgénicos para las cadenas β con Asp 57 tienen una reducción notable en la frecuencia de diabetes. IDDM, diabetes mellitus insulinodependiente. Cortesía de C. Thorpe.

14-23 Sucesos externos que inician la autoinmunidad

La distribución geográfica de las enfermedades autoinmunitarias revela una repartición heterogénea entre continentes, países y grupos étnicos. Por ejemplo, la frecuencia de la enfermedad parece disminuir de norte a sur en el hemisferio norte. Este gradiente es muy notorio en enfermedades como la esclerosis múltiple y la diabetes de tipo 1 en Europa, que tienen una mayor incidencia en los países del norte que en las regiones mediterráneas. Diversos estudios han demostrado también una menor frecuencia de autoinmunidad en los países en vías de desarrollo en comparación con los países más avanzados.

Hay múltiples factores que contribuyen con estas variaciones geográficas además de la susceptibilidad genética, y al parecer el estado socioeconómico y la dieta intervienen en parte. Un ejemplo de cómo los factores adicionales al trasfondo genético influyen en el inicio de la enfermedad es el hecho de que hasta los ratones genéticamente idénticos presentan autoinmunidad con diferentes frecuencias y gravedades (véase la fig. 14-29). En el ser humano, la exposición a infecciones y a toxinas ambientales son factores que ayudan a desencadenar la autoinmunidad. Sin embargo, cabe hacer notar que los estudios epidemiológicos y clínicos en el último siglo también han demostrado una correlación negativa entre la exposición a determinados tipos de infección en las primeras etapas de la vida y la aparición de alergias y enfermedades autoinmunitarias. Esta "hipótesis de la higiene" se describe con detalle en la sección 13-4; plantea que la falta de infecciones durante la infancia puede afectar la regulación del sistema inmunitario a una edad más avanzada, lo que provoca una mayor probabilidad de respuestas alérgicas y autoinmunitarias.

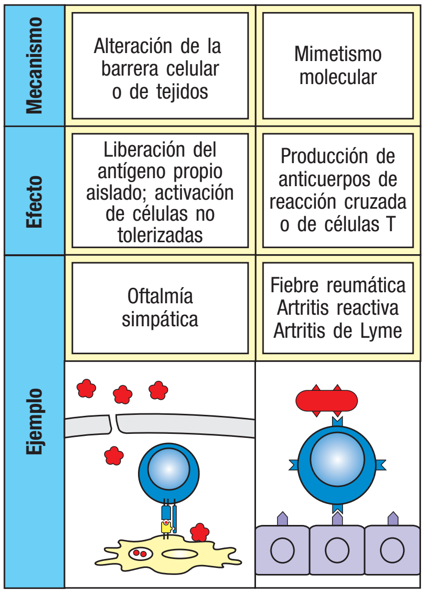
14-24 Las infecciones pueden desencadenar enfermedades autoinmunitarias al proporcionar un medio que favorece la activación de los linfocitos

¿De qué manera los microorganismos patógenos podrían iniciar o modular la autoinmunidad? Durante una infección y la respuesta inmunitaria consecutiva, la combinación de los mediadores inflamatorios liberados por las células presentadoras de antígeno activadas y por linfocitos y el aumento en la excreción de las moléculas coestimuladoras pueden tener efectos sobre las células circunstantes (linfocitos que en sí no son específicos para los antígenos del agente infeccioso). Los linfocitos autorreactivos pueden activarse en estas circunstancias, sobre todo si la destrucción hística por la infección provoca un aumento en la disponibilidad del autoantígeno (fig. 14-37, primer panel).

En general, toda infección desencadenará una respuesta inflamatoria y reclutamiento de células inflamatorias en el sitio de la infección. La prolongación e incluso la exacerbación de la enfermedad autoinmunitaria por infecciones víricas o bacterianas se han demostrado en modelos de animales de experimentación. Por ejemplo, la gravedad de la diabetes de tipo 1 en ratones NOD se exacerba por la infección con el virus Coxsackie B4, lo que provoca inflamación, lesión de los tejidos y liberación de antígenos de los islotes secuestrados así como la generación de células T autorreactivas.

Se analizó con anterioridad la capacidad de los ligandos propios como las secuencias de DNA de CpG no metiladas y RNA para activar de forma directa las células B autorreactivas ignorantes a través de sus receptores de tipo Toll y de esta manera destruir la tolerancia a lo propio (véase la sección 14-4). Los ligandos microbianos para los receptores de tipo Toll también favorecen la autoinmunidad al estimular a las células dendríticas y a los macrófagos para que produzcan grandes cantidades de citocinas que ocasionan inflamación local y ayudan a estimular y mantener las células T y las B autorreactivas ya activadas. Este mecanismo podría ser relevante para los brotes que ocurren tras la infección en pacientes con vasculitis autoinmunitaria relacionada con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos.

Un ejemplo de la forma que la exposición a los ligandos de receptor de tipo Toll puede desencadenar inflamación local deriva de un modelo animal de artritis en el cual la inyección de DNA de CpG bacteriano en las articulaciones de ratones sanos desencadena una artritis aséptica caracterizada por infiltración de macrófagos. Estos macrófagos expresan receptores de quimiocina en su superficie y producen grandes cantidades de quimiocinas CC, las cuales favorecen el reclutamiento de leucocitos en el sitio de la inyección.



Mecanismo	Alteración de la barrera celular o de tejidos	Mimetismo molecular
Efecto	Liberación del antígeno propio aislado; activación de células no tolerizadas	Producción de anticuerpos de reacción cruzada o de células T
Ejemplo	Oftalmía simpática	Fiebre reumática Artritis reactiva Artritis de Lyme

Fig. 14-37. Los agentes infecciosos pueden alterar la autotolerancia de diversas formas. Panel izquierdo: dado que algunos antígenos están aislados de la circulación, sea detrás de una barrera de tejido o dentro de la célula, una infección que destruye dichas barreras celulares e hísticas podría exponer antígenos ocultos. Panel derecho: el mimetismo molecular podría ocasionar que los agentes infecciosos indujeran respuestas de células T o de células B capaces de reaccionar de forma cruzada con autoantígenos.

14-25 La reactividad cruzada entre las moléculas extrañas en los microorganismos patógenos y las moléculas propias pueden desencadenar respuestas contra lo propio y enfermedades autoinmunitarias

Las infecciones con determinados microorganismos patógenos se relacionan en particular con secuelas autoinmunitarias. Algunos microorganismos patógenos expresan antígenos de proteínas o de carbohidratos que se asemejan a las moléculas del hospedador, un fenómeno denominado **mimetismo molecular**. En tales casos, los anticuerpos producidos contra un epítopo de un microorganismo patógeno pueden tener reacción cruzada con una proteína propia (véase la fig. 14-37, segundo panel). Tales estructuras no necesariamente tienen que ser idénticas: es suficiente si son similares en tal grado que son reconocidas por el mismo anticuerpo. El mimetismo molecular también activa las células T indiferenciadas o efectoras autorreactivas si un péptido procesado o un antígeno de un microorganismo patógeno es idéntico o similar a un péptido del hospedador, lo cual da por resultado el ataque a los tejidos propios. Se ha generado un sistema de modelo para demostrar el mimetismo molecular utilizando ratones transgénicos que expresan un antígeno vírico en el páncreas. En condiciones normales, no hay una respuesta a este antígeno "propio" derivado del virus. Sin embargo, si los ratones son infectados con el virus que fue la fuente del antígeno transgénico, presentan diabetes, en virtud de que el virus activa a las células T que reaccionan de forma cruzada con el antígeno vírico "propio" y atacan al páncreas (fig. 14-38).

¿Por qué estos linfocitos autorreactivos no han experimentado deleción o inactivación por los mecanismos habituales de la autotolerancia? Una razón, según se refirió antes en el capítulo, es que las células B y las T autorreactivas de menor afinidad no son retiradas con eficiencia y se presentan en el repertorio de linfocitos indiferenciados como linfocitos ignorantes (véase la sección 14-4). En segundo lugar, el potente estímulo proinflamatorio que acompaña a una infección podría ser suficiente para activar células T y células B incluso anérgicas en la periferia, haciendo que respondan células que en general no responderían. En tercer lugar, los microorganismos patógenos pueden proporcionar dosis locales mucho más elevadas del antígeno desencadenante en una forma inmunógena, en tanto que en condiciones normales estaría relativamente no disponible para los linfocitos. Algunos ejemplos de síndromes autoinmunitarios que se considera que intervienen en el mimetismo molecular son la fiebre reumática que a veces ocurre tras infecciones estreptocócicas y la artritis reactiva que puede presentarse después de una infección entérica.

Una vez que los linfocitos autorreactivos son activados por tal mecanismo, sus funciones efectoras pueden destruir los tejidos propios. La autoinmunidad de este tipo a veces es transitoria y remite cuando se elimina el microorganismo patógeno desencadenante. Este es el caso en la anemia hemolítica autoinmunitaria que ocurre tras una infección micoplásmica, en la cual los anticuerpos contra el microorga-

Anemia hemolítica autoinmunitaria

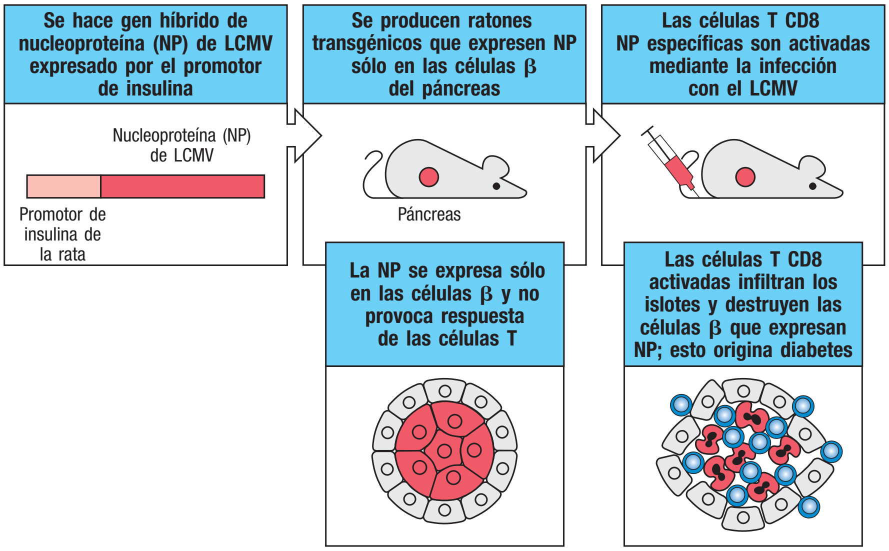

Se hace gen híbrido de nucleoproteína (NP) de LCMV expresado por el promotor de insulina
Nucleoproteína (NP) de LCMV
Promotor de insulina de la rata
Se producen ratones transgénicos que expresen NP sólo en las células β del páncreas
Páncreas
La NP se expresa sólo en las células β y no provoca respuesta de las células T
Las células T CD8 NP específicas son activadas mediante la infección con el LCMV
Las células T CD8 activadas infiltran los islotes y destruyen las células β que expresan NP; esto origina diabetes

Fig. 14-38. Una infección vírica puede destruir la tolerancia a una proteína vírica transgénica expresada en las células β del páncreas. Los ratones vueltos transgénicos para la nucleoproteína del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) bajo el control del promotor de insulina de la rata expresan la nucleoproteína en las células β del páncreas pero no responden a ésta y por tanto no desarrollan diabetes autoinmunitaria. Sin embargo, si los ratones transgénicos son infectados con LCMV, se desencadena una potente respuesta antivírica de células T citotóxicas, lo cual destruye las células β, originando diabetes. Se considera que los agentes infecciosos a veces pueden desencadenar respuestas de célula T que reaccionan de forma cruzada con péptidos propios (un proceso que se conoce como mimetismo molecular) y que podría ocasionar enfermedad autoinmunitaria de una manera similar.

nismo patógeno reaccionan de forma cruzada con un antígeno en los eritrocitos, lo cual provoca hemólisis (véase la sección 14-13). Los autoanticuerpos desaparecen cuando el paciente se recupera de la infección. Sin embargo, en ocasiones la autoinmunidad persiste mucho más allá de la infección inicial. Esto ocurre en algunos casos de **fiebre reumática**, que en ocasiones se presenta tras una faringitis o una fiebre escarlatina causada por *Streptococcus pyogenes.* La similitud de los epítopos en los antígenos estreptocócicos y los epítopos de algunos tejidos provoca una lesión de diversos tejidos mediada por anticuerpos, y es probable que también por células T, entre los que se incluyen las válvulas cardiacas. Si bien la fiebre reumática suele ser transitoria, sobre todo cuando se administra tratamiento con antibióticos, a veces se vuelve crónica. Asimismo, a la enfermedad de Lyme, una infección provocada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* le sigue autoinmunidad de desarrollo ulterior, lo que ocasiona la artritis borreliósica o de Lyme. En este caso, no está completamente dilucidado el mecanismo, pero es probable que implique la reactividad cruzada del microorganismo patógeno y los componentes del hospedador, lo que provoca una reacción autoinmunitaria perpetuada por lo propio.

Fiebre reumática

14-26 Los fármacos y las toxinas pueden ocasionar síndromes autoinmunitarios

Tal vez algunas de las pruebas más claras de agentes causales externos en la autoinmunidad humana derivan de los efectos de algunos fármacos, que desencadenan reacciones autoinmunitarias como efectos secundarios en una pequeña proporción de los pacientes. La procainamida, un fármaco que se utiliza para tratar las arritmias cardiacas, es muy notable por la inducción de autoanticuerpos similares a los del lupus eritematoso diseminado, aunque éstos raras veces son patógenos. Varios fármacos se relacionan con el desarrollo de anemia hemolítica autoinmunitaria, en la cual los autoanticuerpos contra componentes de la superficie de los eritrocitos atacan y destruyen a estas células (véase la sección 14-13). Las toxinas en el medio ambiente también producen autoinmunidad. Cuando los metales pesados, como el oro o el mercurio, se administran a cepas de ratones genéticamente susceptibles, sobreviene un síndrome autoinmunitario previsible, que incluye la producción de autoanticuerpos. El grado en el cual los metales pesados favorecen la autoinmunidad en el ser humano es debatible, pero los modelos animales muestran con claridad que factores ambientales como las toxinas podrían desempeñar funciones clave en determinados síndromes.

No se han esclarecido bien los mecanismos por los cuales ciertos fármacos y determinadas toxinas producen autoinmunidad. Se considera que algunos medicamentos reaccionan de forma química con proteínas propias y forman derivados que el sistema inmunitario reconoce como extraños. La respuesta inmunitaria a estas proteínas propias haptenadas puede ocasionar inflamación, depósito de complemento, destrucción de tejidos y por último respuestas inmunitarias a las proteínas propias originales no derivativas.

14-27 Pueden necesitarse eventos fortuitos para el inicio de la autoinmunidad

Aunque a los científicos y a los médicos les gustaría atribuir el inicio de enfermedades "espontáneas" a alguna causa específica, esto no siempre es posible. Puede no haber ningún virus o bacteria, o incluso ningún patrón comprensible de fenómenos que anteceda al inicio de una enfermedad autoinmunitaria. El encuentro fortuito en los tejidos linfoides periféricos de algunas células B y células T autorreactivas que pueden interaccionar entre sí, precisamente en el momento en que una infección proporciona señales proinflamatorias, puede ser todo lo que se requiera. Este podría ser un evento raro y en un individuo genéticamente resistente podría incluso estar sujeto a control. Sin embargo, en una persona susceptible tales fenómenos podrían ser más frecuentes o más difíciles de controlar, o ambas cosas a la vez.

Por consiguiente, el inicio o la incidencia de la autoinmunidad pueden parecer aleatorios. La predisposición genética representa en parte una mayor posibilidad de que se presente este evento fortuito. Este punto de vista, a su vez, explica porqué muchas enfermedades autoinmunitarias aparecen en las primeras etapas de la adultez o a una edad más avanzada, después que ha transcurrido suficiente tiempo para permitir que ocurran los eventos fortuitos de baja frecuencia. También explicaría porqué después de determinados tipos de tratamientos intensivos experimentales contra estas enfermedades, como el trasplante de médula ósea o el agotamiento de las células B, el padecimiento tarde o temprano recidiva después de un intervalo prolongado de remisión.

Resumen

Se desconocen las causas específicas de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias en casi todos los casos. Se han identificado factores de riesgo genético como alelos específicos de las moléculas del MHC de clase II y otros genes, pero muchos individuos con variantes genéticas que predisponen a una enfermedad autoinmunitaria específica no la desarrollan. Estudios epidemiológicos de poblaciones genéticamente idénticas de animales han resaltado la intervención de factores ambientales para el inicio de la autoinmunidad, pero aunque dichos factores tengan una influencia por lo menos tan importante sobre el desenlace como la genética, están incluso menos esclarecidos. Se sabe que algunas toxinas y ciertos fármacos ocasionan síndromes autoinmunitarios, pero se desconoce su función en las variantes comunes de la enfermedad autoinmunitaria. Asimismo, algunos síndromes autoinmunitarios pueden presentarse después de infecciones víricas o bacterianas. Los microorganismos patógenos pueden inducir la autoinmunidad al ocasionar inflamación inespecífica y lesión de tejidos. También en ocasiones pueden desencadenar respuestas a las proteínas propias si expresan moléculas semejantes a las propias, un fenómeno conocido como mimetismo molecular. Se necesitan muchos más avances para definir los factores ambientales. Es posible que no haya uno solo, o incluso ninguno identificable, que contribuya con la mayoría de las enfermedades y es probable que la probabilidad participe de cierta forma en la determinación del inicio de la enfermedad.

Respuestas a los aloantígenos y rechazo de trasplantes

El trasplante de tejidos para sustituir órganos enfermos es en la actualidad un tratamiento médico importante. En la mayoría de los casos, las respuestas inmunitarias adaptativas a los tejidos injertados constituyen el principal impedimento para los trasplantes satisfactorios. El rechazo es causado por las respuestas inmunitarias a los aloantígenos presentes en el injerto, los cuales son proteínas que varían de un individuo a otro dentro de una misma especie y por tanto son percibidos como extraños por el receptor. Cuando se trasplantan tejidos que contienen células nucleadas, las respuestas de las células T a las moléculas del MHC polimórficas en alto grado casi siempre desencadenan una respuesta contra el órgano injertado. La compatibilidad del tipo de MHC entre el donador y el receptor aumentan la tasa de éxito de los injertos, pero la compatibilidad perfecta sólo es posible cuando el donador y el receptor están emparentados y, en estos casos, las diferencias genéticas en otros loci de todas maneras pueden desencadenar un rechazo, aunque de menor gravedad. No obstante, los avances en la inmunosupresión y en la medicina de trasplantes significan ahora que la compatibilidad precisa de los tejidos para trasplante ya no se considera el principal factor restrictivo en la supervivencia del injerto. En la transfusión sanguínea, que fue el primer trasplante de tejido y todavía es el más frecuente, no es necesaria la compatibilidad del MHC en virtud de que los eritrocitos y las plaquetas expresan sólo pequeñas cantidades de moléculas del MHC de clase I y no expresan en lo absoluto moléculas del MHC de clase II; en consecuencia, no son blancos para las células T del receptor del trasplante. Sin embargo, la sangre debe ser compatible para los antígenos de grupo sanguíneo ABO y Rh a fin de evitar la destrucción rápida de eritrocitos incompatibles por los anticuerpos en el receptor (véase el apéndice I, sección A-11). Dado que sólo existen cuatro tipos de ABO importantes y dos tipos de Rh, esto es relativamente fácil. En esta parte del capítulo se analiza la respuesta inmunitaria a los injertos del tejido y también se considera la cuestión de por qué tales respuestas no rechazan a un injerto de tejido extraño que es tolerado de forma rutinaria: el feto mamífero.

14-28 El rechazo de injerto es una respuesta inmunitaria mediada principalmente por las células T

Las reglas básicas de los injertos de tejido fueron dilucidadas en un principio mediante el trasplante de piel entre cepas endogámicas de ratones. La piel puede injertarse con un éxito del 100% entre los diferentes sitios del mismo animal o de la misma persona (un **autoinjerto**) o entre animales o personas genéticamente idénticas (**injerto singénico**). Sin embargo, cuando la piel es injertada entre individuos no emparentados o **alogénicos** (un **aloinjerto**), el injerto al principio sobrevive pero luego es rechazado en un lapso de 10 a 13 días después de su implantación (fig. 14-39). A esta respuesta se le denomina **rechazo agudo** y es muy constante. Depende de una respuesta de células T en el receptor, debido a que la piel injertada en ratones *desnudos,* que carecen de células T, no es rechazada. La capacidad para rechazar la piel puede restablecerse en los ratones *desnudos* mediante la transferencia adoptiva de células T normales.

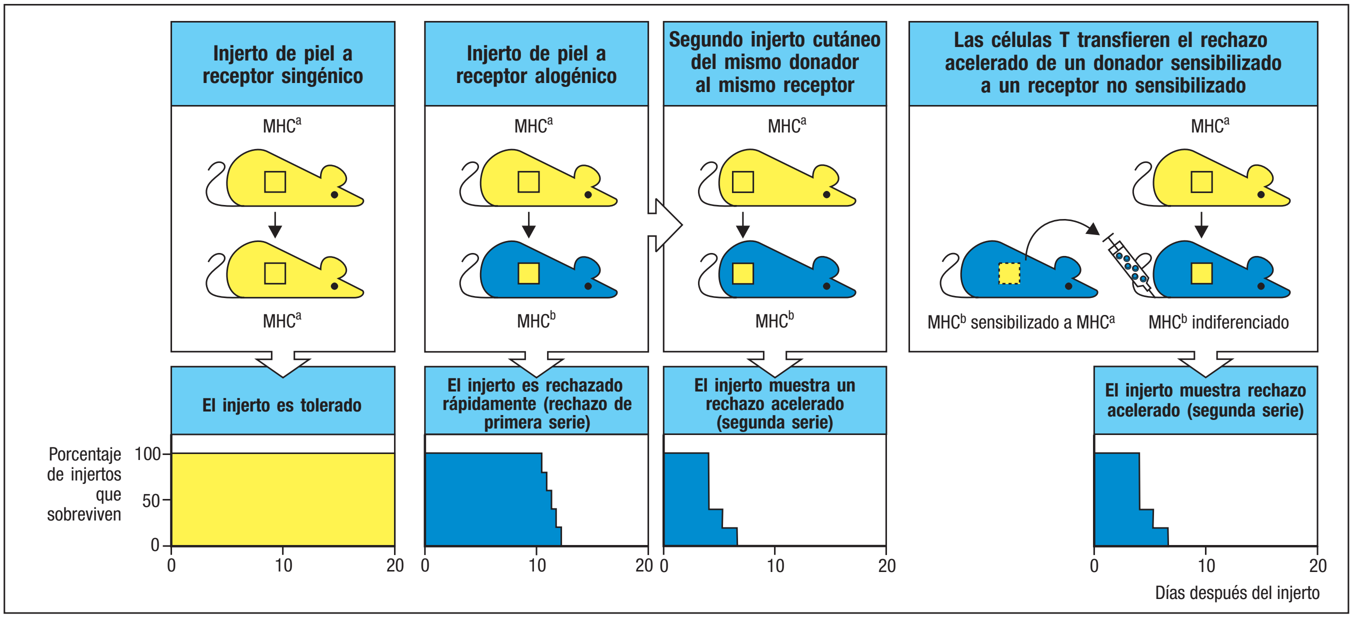

Injerto de piel a receptor singénico
MHC^a
MHC^a
El injerto es tolerado
Injerto de piel a receptor alogénico
MHC^a
MHC^b
El injerto es rechazado rápidamente (rechazo de primera serie)
Segundo injerto cutáneo del mismo donador al mismo receptor
MHC^a
MHC^b
El injerto muestra un rechazo acelerado (segunda serie)
Las células T transfieren el rechazo acelerado de un donador sensibilizado a un receptor no sensibilizado
MHC^a
MHC^b sensibilizado a MHC^a
MHC^b indiferenciado
El injerto muestra rechazo acelerado (segunda serie)
Porcentaje de injertos que sobreviven
100
50
0
0
10
20
Días después del injerto

Fig. 14.39. El rechazo de injertos cutáneos es el resultado de una respuesta anti-injerto mediada por las células T. Los injertos que son singénicos son aceptados de manera permanente (primeros paneles), pero los injertos que tienen diferente MHC son rechazados en aproximadamente 10 a 13 días después del injerto (rechazo de primera serie, segundos paneles). Cuando a un ratón se le injerta por segunda vez piel del mismo donador, rechaza con más rapidez el segundo injerto (terceros paneles). A esto se le denomina rechazo de segunda serie y la respuesta acelerada es específica del MHC; la piel de un segundo donador del mismo tipo de MHC es rechazada con la misma rapidez, en tanto que la piel de un donador con MHC diferente es rechazada mediante una pauta de primera serie (no se muestra). Los ratones no sensibilizados que reciben células T de un donador sensibilizado se comportan como si ya se les hubiera aplicado el injerto (paneles finales).

Cuando a un receptor que ya ha rechazado un injerto se le vuelve a injertar piel del mismo donador, el segundo injerto es rechazado con más rapidez (seis a ocho días) en un **rechazo acelerado** (véase la fig. 14-39). La piel de un tercer donador injertada en el mismo receptor al mismo tiempo no muestra esta respuesta más rápida pero sigue una evolución de rechazo de primera serie. La evolución rápida de rechazo de segunda serie también puede transferirse a receptores normales o radiados por las células T del receptor inicial, demostrando que el rechazo de segunda serie es ocasionado por una respuesta inmunitaria de tipo memoria (véase cap. 10) de las células T clonalmente expandidas y cebadas que son específicas para la piel donada.

Injerto de riñón para complicaciones de diabetes mellitus insulinodependiente autoinmunitaria

Las respuestas inmunitarias representan una barrera importante para el trasplante hístico eficaz al destruir los tejidos injertados mediante una respuesta inmunitaria adaptativa a sus proteínas extrañas. Estas respuestas pueden ser mediadas por las células T CD8, por las T CD4 o por ambas. Los anticuerpos también pueden contribuir al rechazo de injertos de tejido que ocurren en una segunda serie.

14-29 La compatibilidad del MHC entre el donador y el receptor mejora el desenlace del trasplante

Los antígenos que difieren entre miembros de la misma especie son conocidos como **aloantígenos** y a la respuesta inmunitaria contra tales antígenos como respuesta **alorreactiva**. Cuando el donador y el receptor tienen diferencias en el MHC, una respuesta inmunitaria alorreactiva es dirigida a la molécula o a las moléculas del MHC alogénicas no propias que se encuentran en el injerto. En la mayoría de los tejidos serán predominantemente antígenos del MHC de clase I. Una vez que un receptor ha rechazado un injerto de un tipo de MHC determinado, cualquier injerto ulterior que porte la misma molécula de MHC no propia será rechazado con rapidez en una respuesta de segunda serie. Como se vio en el capítulo 5, la frecuencia de células T específicas para la moléculas del MHC no propia es relativamente elevada, lo cual hace que las diferencias en los loci del MHC sean el detonante más potente de rechazo de injertos iniciales; de hecho, el complejo principal de histocompatibilidad se denominó así en un principio debido a su participación fundamental en el rechazo de injertos.

Una vez que resultó claro que el reconocimiento de las moléculas del MHC no propias es un factor importante que determina el rechazo de injertos, se inició un considerable esfuerzo para obtener la compatibilidad de MHC entre el receptor y el donador. Si bien la compatibilidad en el nivel del locus del MHC, conocida como el locus de HLA en el ser humano, mejora en grado significativo la tasa de éxito del trasplante clínico de órganos, por sí misma no evita las reacciones de rechazo. Esto obedece a dos causas principales. En primer lugar, los métodos clínicamente aplicables para la determinación del tipo de HLA son imprecisos, en virtud del polimorfismo y de la complejidad del MHC humano; los individuos no emparentados cuyo tipo de HLA es idéntico a los anticuerpos contra las proteínas del MHC raras veces tienen genotipos de MHC idénticos. Esto no debería ser un problema con los hermanos con HLA iguales; puesto que los hermanos heredan sus genes de MHC como un haplotipo, un hermano de cuatro debería ser verdaderamente HLA idéntico. No obstante, los injertos entre los hermanos con HLA idéntico siempre incitan una reacción de rechazo, aunque con más lentitud, a menos que el donador y el receptor sean gemelos idénticos. Esta reacción es el resultado de diferencias entre antígenos de histocompatibilidad menor, lo cual es la segunda razón del fracaso en la compatibilidad de HLA para prevenir las reacciones de rechazo. Estos antígenos de histocompatibilidad menor, que son péptidos de proteínas que no son del MHC y que también varían entre los individuos, se describen en la siguiente sección.

Por consiguiente, a menos que el donador y el receptor sean gemelos idénticos, todos los receptores de injertos deben recibir fármacos inmunodepresores para evitar el rechazo. De hecho, el éxito actual del trasplante clínico de órganos sólidos es más el resultado de avances en el tratamiento inmunosupresor, descrito en el capítulo 15, que de una mejor compatibilidad de tejidos. El abastecimiento limitado de órganos cadavéricos, aunado a la urgencia de identificar un receptor una vez que se dispone de un órgano donado, significa que raras veces se logra la

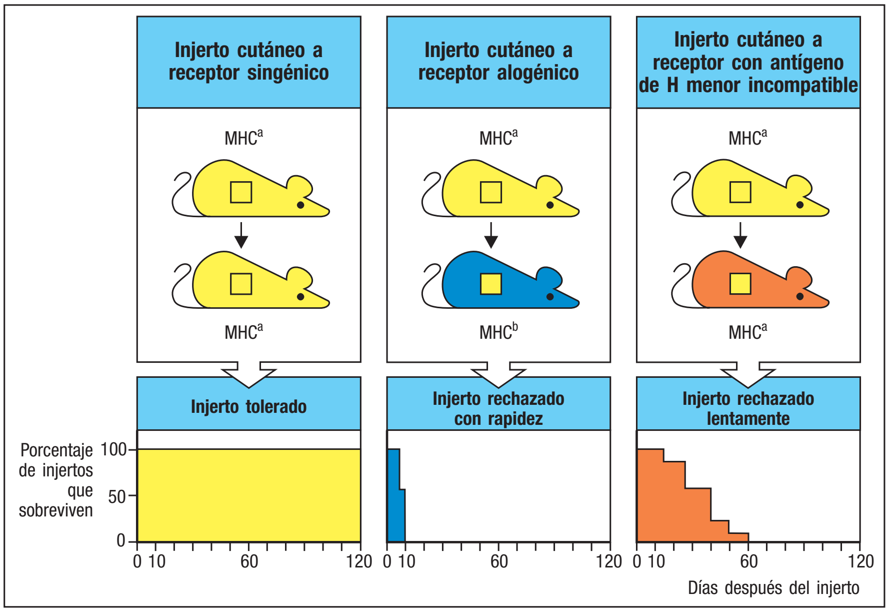


Fig. 14-40. Incluso la compatibilidad completa en términos de MHC no garantiza la supervivencia del injerto. Aunque los injertos singénicos no son rechazados (paneles de la izquierda), los injertos con MHC idéntico de donadores que difieren en otros loci (loci de antígeno de H menor) son rechazados (paneles de la derecha), aunque con más lentitud que los injertos con MHC dispar (paneles del centro).

compatibilidad exacta de los tipos de tejido, con la notable excepción de la donación de riñones entre hermanos compatibles.

14-30 En los injertos con MHC idénticos, el rechazo es causado por péptidos de otros aloantígenos unidos a las moléculas del MHC del injerto

Cuando un donador y un receptor tienen MHC idénticos, pero diferentes en otros loci genéticos, el rechazo del injerto no es tan rápido (fig. 14-40). Las moléculas del MHC de clase I y las de clase II se fijan y presentan una selección de péptidos derivados de proteínas sintetizadas en las células y si los polimorfismos en estas proteínas significan que se producen diferentes péptidos en diferentes miembros de una especie, éstos pueden reconocerse como **antígenos de histocompatibilidad menor** (fig. 14-41). Una serie de proteínas que inducen respuestas de histocompatibilidad menor son codificadas en el cromosoma Y específico de los individuos del género masculino. Las respuestas inducidas por estas proteínas se conocen en conjunto como H-Y. Puesto que estos genes específicos del cromosoma Y no se expresan en las mujeres, ocurren respuestas de histocompatibilidad menor anti-

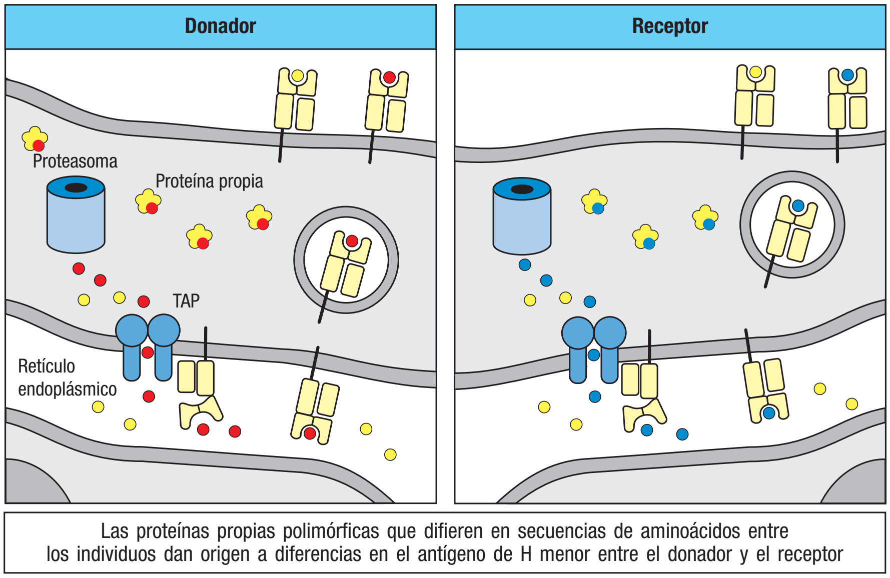

Donador
Receptor
Proteasoma
Proteína propia
TAP
Retículo endoplásmico
Las proteínas propias polimórficas que difieren en secuencias de aminoácidos entre los individuos dan origen a diferencias en el antígeno de H menor entre el donador y el receptor

Fig. 14-41. Los antígenos de H menor son péptidos derivados de proteínas celulares polimorfas unidas a las moléculas del MHC de clase I. Las proteínas propias son digeridas en forma sistemática por los proteasomas dentro del citosol de la célula y los péptidos derivados de ellas son transportados al retículo endoplásmico, donde pueden fijarse a moléculas del MHC de clase I y ser presentados en la superficie celular. Si una proteína polimorfa difiere entre el donador de injerto (mostrado en rojo a la izquierda) y el receptor (mostrado en azul a la derecha), puede originar un péptido antigénico (rojo en la célula donadora) que puede ser reconocido por las células T del receptor como no propio y desencadenar una respuesta inmunitaria. Tales antígenos son los antígenos de H menor.

masculinas en la mujer; sin embargo, no se presentan las respuestas antifemeninas en el hombre, en virtud de que tanto hombres como mujeres expresan genes del cromosoma X. Se ha identificado un antígeno H-Y en ratones y en seres humanos como péptidos de una proteína codificada por el gen *Smcy* del cromosoma Y. Un homólogo de *Smcy* del cromosoma X, denominado *Smcx*, no contiene estas secuencias de péptidos, que por tanto se expresan de manera singular en los varones. La mayoría de los antígenos de histocompatibilidad menor son codificados por genes autosómicos y se desconoce en gran parte su identidad, si bien en la actualidad se han identificado 10 en el nivel genético.

La respuesta a los antígenos de histocompatibilidad menor en muchos sentidos es análoga a la respuesta a la infección vírica. Sin embargo, una respuesta antivírica elimina sólo las células infectadas, en tanto que todas las células en el injerto expresan estos antígenos y por consiguiente todo el injerto es destruido en respuesta contra los antígenos. Dada la virtual certidumbre de incompatibilidades en los antígenos de histocompatibilidad menor entre dos individuos cualesquiera y la potencia de las reacciones que desencadenan, no es sorprendente que para un trasplante exitoso sea necesario el empleo de potentes fármacos inmunosupresores.

14-31 Hay dos formas de presentar aloantígenos del trasplante a las células T del receptor

Antes que las células T alorreactivas indiferenciadas puedan ocasionar rechazo, deben ser activadas por células presentadoras de antígeno portadoras de las moléculas del MHC alogénico y que tengan una actividad coestimuladora. Los injertos de órganos son portadores de células presentadoras de antígeno originadas en el donador, a veces denominadas leucocitos pasajeros, las cuales son un estímulo importante para la alorreactividad. Esta vía de sensibilización del receptor a un injerto parece implicar que las células presentadoras de antígeno donadas dejen el injerto y se desplacen por la linfa hacia los ganglios linfáticos regionales. Aquí pueden activar las células T del hospedador que portan los receptores de célula T correspondientes. Las células T efectoras alorreactivas activadas son después transportadas de nuevo al injerto, al cual atacan de forma directa (fig. 14-42). A esta vía de reconocimiento se le conoce como **alorreconocimiento directo** (fig. 14-43, panel izquierdo). De hecho, si en el tejido injertado se reduce el número de células presentadoras de antígeno mediante el tratamiento con anticuerpos o a través de una incubación prolongada, ocurre el rechazo sólo después de un periodo mucho más prolongado. Asimismo, si el sitio del injerto carece de drenaje linfático, no sobreviene ninguna respuesta al injerto.

Un segundo mecanismo de reconocimiento del aloinjerto que lleva al rechazo del injerto es la captación de proteínas alogénicas por las células presentadoras de antígeno del propio receptor y su presentación a las células T, incluidas las T_{reg}, por las moléculas del MHC propias. El reconocimiento de proteínas alogénicas presentadas de esta manera se conoce como **alorreconocimiento indirecto** (fig. 14-43, panel derecho). Entre los péptidos derivados de injerto presentados por las células presentadoras de antígeno del receptor están los antígenos de his-

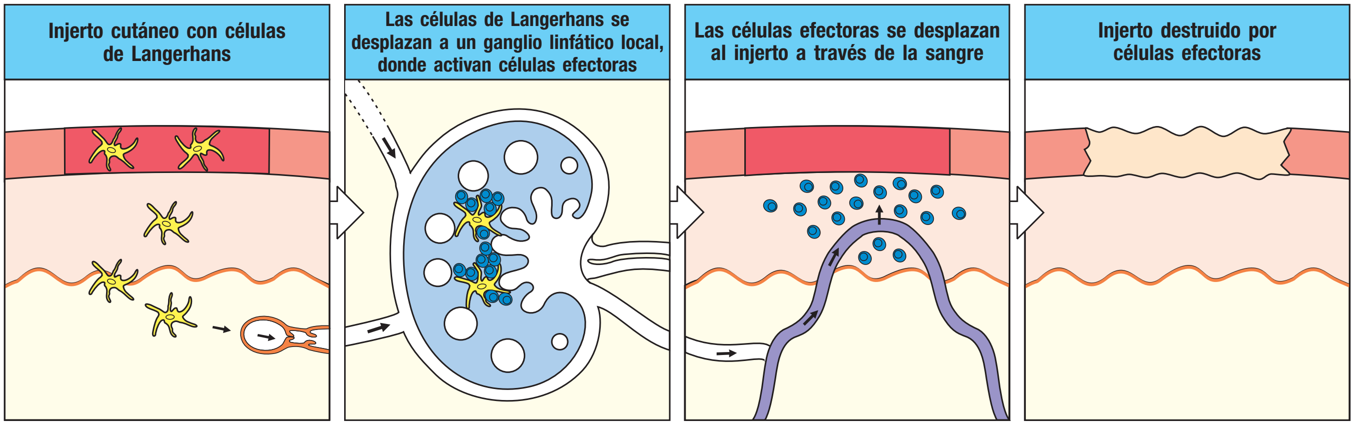

Injerto cutáneo con células de Langerhans
Las células de Langerhans se desplazan a un ganglio linfático local, donde activan células efectoras
Las células efectoras se desplazan al injerto a través de la sangre
Injerto destruido por células efectoras

Fig. 14-42. El inicio del rechazo del injerto por lo general implica la migración de células presentadoras de antígeno del donador, del injerto a los ganglios linfáticos locales. Aquí se ilustra el ejemplo de un injerto de piel, en el cual las células de Langerhans son las células presentadoras de antígeno. Despliegan péptidos del injerto en su superficie. Después de viajar a un ganglio linfático, estas células presentadoras de antígeno encuentran recirculando células T indiferenciadas específicas de antígenos de injerto y estimulan a estos linfocitos para que se dividan. Las células T efectoras activadas resultantes se desplazan a través del conducto torácico hacia la sangre y se albergan en el tejido injertado, el cual destruyen con rapidez. La destrucción es muy específica para las células derivadas de donador, lo que indica que es mediada por citotoxicidad directa y no por procesos inflamatorios inespecíficos.

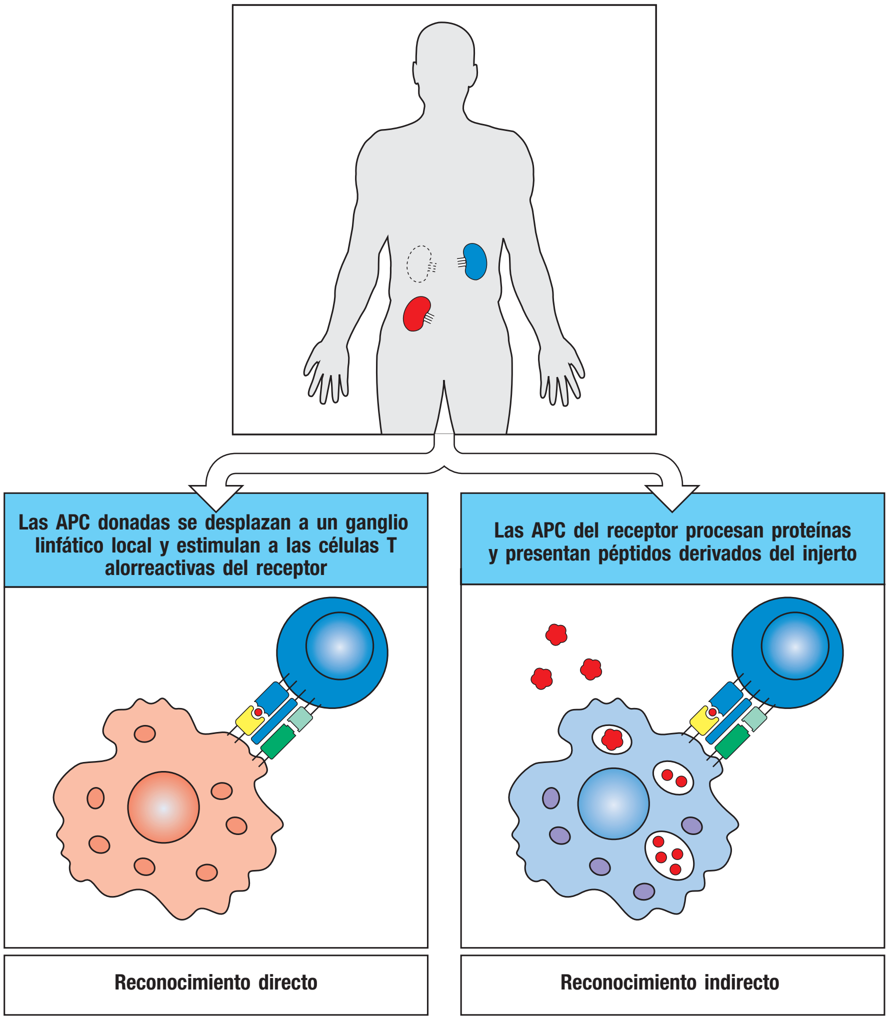

Las APC donadas se desplazan a un ganglio linfático local y estimulan a las células T alorreactivas del receptor
Las APC del receptor procesan proteínas y presentan péptidos derivados del injerto
Reconocimiento directo
Reconocimiento indirecto

Fig. 14-43. Los aloantígenos de los órganos injertados se reconocen de dos maneras diferentes. El reconocimiento directo de un órgano injertado (rojo en el cuadro superior) lo realizan las células T cuyos receptores tienen especificidad para la molécula del MHC de clase I o de clase II alogénica en combinación con péptido. Estas células T alorreactivas son estimuladas por las células presentadoras de antígeno del donador (APC), que expresan tanto la molécula del MHC alogénica como la actividad coestimuladora (panel inferior izquierdo). El reconocimiento indirecto del injerto (panel inferior derecho) implica a las células T cuyos receptores son específicos para los péptidos alogénicos derivados del órgano injertado. Las proteínas del injerto (rojo) son captadas y procesadas por las células presentadoras de antígeno del receptor y por tanto son presentadas por las moléculas propias (del receptor) del MHC de clase I o de clase II.

tocompatibilidad menor y también los péptidos de las moléculas de MHC extrañas, propiamente dichas, que son una fuente importante de péptidos polimorfos reconocidos por las células T del receptor, aunque en este caso sólo si el injerto es MHC incompatible con respecto al receptor.

Se desconocen las contribuciones relativas del alorreconocimiento directo y del indirecto en el rechazo del injerto. Se considera que el alorreconocimiento directo en gran parte es causa del rechazo agudo, sobre todo cuando las incompatibilidades de MHC significan que es elevada la frecuencia de células T del receptor alorreactivo. Además, un ataque directo de células citotóxicas a las células del injerto sólo pueden realizarlo las células T que reconocen de forma directa las moléculas del MHC del injerto. No obstante, las células T con aloespecificidad indirecta pueden contribuir con el rechazo del injerto mediante la activación de los macrófagos, que producen lesión en los tejidos y fibrosis, y también probablemente son importantes en el desarrollo de una respuesta de anticuerpo a un injerto. A los anticuerpos producidos contra antígenos no propios de otro miembro de la misma especie se les conoce como **aloanticuerpos**.

14-32 Los anticuerpos que reaccionan con el endotelio pueden producir rechazo hiperagudo del injerto

Las respuestas de anticuerpo son una causa potencial importante de rechazo de injertos. Los aloanticuerpos preexistentes contra los antígenos del grupo sanguíneo y los antígenos de MHC polimorfos pueden ocasionar el rechazo rápido de órganos trasplantados en una reacción dependiente del complemento que puede presentarse a los pocos minutos del trasplante. A este tipo de reacción se le conoce como **rechazo de injerto hiperagudo**. La mayoría de los injertos que se trasplantan de forma sistemática en medicina clínica son injertos de órganos vascularizados vinculados de modo directo con la circulación del receptor. En algunos casos éste podría ya tener anticuerpos circulantes contra los antígenos del injerto del donador. Los anticuerpos de tipo ABO pueden unirse a todos los tejidos, no sólo a los eritrocitos. Son preformados y son importantes en todos los individuos con ABO no compatible. Además, pueden producirse anticuerpos contra otros antígenos en respuesta a un trasplante o a una transfusión sanguínea previos. Todos estos anticuerpos preexistentes pueden ocasionar el rechazo muy rápido de injertos vascularizados en virtud de que reaccionan con antígenos en las células endoteliales vasculares del injerto e inician las cascadas del complemento y de la coagulación sanguínea. Los vasos del injerto se bloquean, ocasionando su deceso inmediato. Tales injertos se distienden y adoptan un color púrpura por la hemorragia, cuya sangre se desoxigena (fig. 14-44). Este problema puede evitarse mediante la compatibilidad de ABO y mediante las **pruebas de compatibilidad cruzada** entre donador y receptor. Las pruebas de compatibilidad cruzada implican determinar si el receptor tiene anticuerpos que reaccionan con los leucocitos del donador. Si se encuentran anticuerpos de este tipo, hasta el momento han sido considerados como una seria contraindicación para el trasplante, debido a que cuando no se da ningún tratamiento provocan un rechazo hiperagudo casi seguro.

Sin embargo, estos dogmas están cambiando. La presencia de aloanticuerpos de MHC específicos de donador y una prueba de compatibilidad cruzada positiva ya no se consideran un factor restrictivo de importancia para la supervivencia del injerto. La insensibilización de los pacientes mediante el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ha tenido éxito en una proporción de pacientes en quienes ya existían anticuerpos contra el tejido donado. Por consiguiente, una prueba de compatibilidad cruzada positiva en la actualidad no representa una contraindicación absoluta para el trasplante.

Un problema muy similar impide el empleo sistemático de órganos de animales (los **xenoinjertos**) en los trasplantes. Si pudieran utilizarse xenoinjertos, éstos evitarían la principal limitación en el tratamiento de sustitución de órganos, es decir, la escasez grave de órganos donados. Se ha recomendado recurrir a cerdos como una fuente potencial de órganos para la aplicación de xenoinjertos, puesto que son de un tamaño similar al del ser humano y se crían con facilidad. La mayoría de los seres humanos y otros primates tienen anticuerpos naturales que reaccionan con un antígeno de carbohidrato de superficie celular ubicuo (α-Gal) de otras especies de mamíferos, incluidos los cerdos. Cuando se implantan xenoinjertos porcinos en seres humanos, estos anticuerpos inducen un rechazo hiperagudo mediante la fijación a las células endoteliales del injerto y el inicio de las cascadas del complemento y de la coagulación. El problema del rechazo hiperagudo es exacerbado en los xenoinjertos en virtud de que proteínas reguladoras del complemento como CD59, DAF (factor acelerador de la degradación) (CD55) y MCP (CD46) (véase la sección 2-22) funcionan con menos eficiencia a través de una barrera de especie y por tanto las proteínas reguladoras porcinas, por ejemplo, no pueden proteger al injerto del ataque por el complemento humano.

Un paso reciente en materia de xenotrasplantes ha sido el desarrollo de cerdos transgénicos que expresan DAF humano así como cerdos que carecen de α-Gal. Estos métodos podrían algún día reducir o eliminar el rechazo hiperagudo en los xenotrasplantes. Sin embargo, el rechazo hiperagudo es sólo la primera barrera que se afronta con un órgano xenotrasplantado. Los mecanismos de rechazo del injerto mediados por las células T podrían ser muy difíciles de superar con los esquemas de inmunosupresión disponibles en la actualidad.

14-33 El rechazo crónico de órganos es causado por la lesión vascular inflamatoria del injerto

El éxito de la inmunosupresión moderna significa que casi un 90% de los injertos de riñones cadavéricos todavía están funcionando un año después del trasplante. Sin embargo, no ha ocurrido una mejora en las tasas de supervivencia del injerto a largo plazo: la vida media de la supervivencia funcional de los aloinjertos rena-

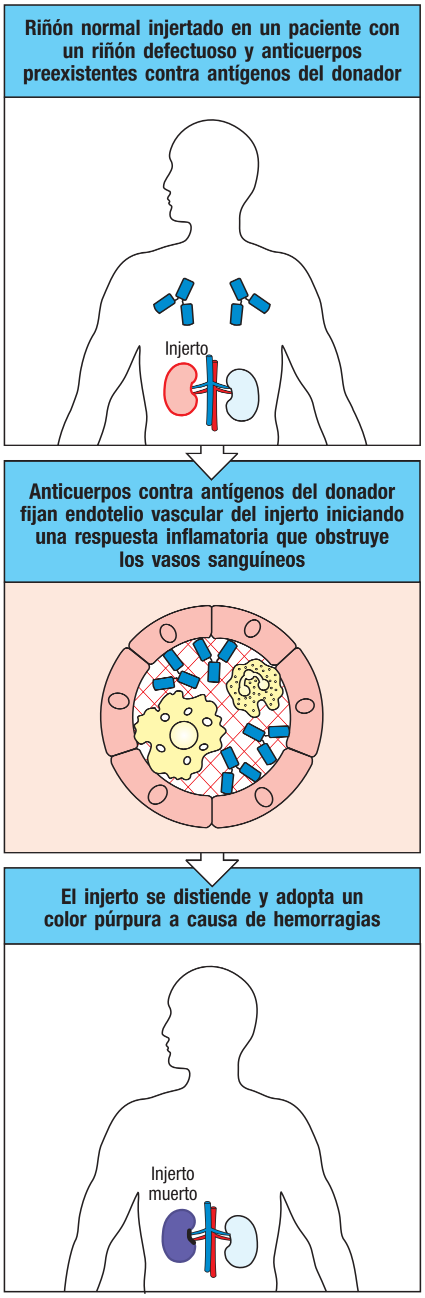

Riñón normal injertado en un paciente con un riñón defectuoso y anticuerpos preexistentes contra antígenos del donador
Injerto
Anticuerpos contra antígenos del donador fijan endotelio vascular del injerto iniciando una respuesta inflamatoria que obstruye los vasos sanguíneos
El injerto se distiende y adopta un color púrpura a causa de hemorragias
Injerto muerto

Fig. 14-44. Anticuerpos preexistentes contra antígenos del injerto donado pueden ocasionar rechazo hiperagudo de injerto. En algunos casos, los receptores ya tienen anticuerpos contra antígenos del donador, los cuales a menudo son antígenos de grupo sanguíneo. Cuando el órgano del donador es injertado en tales receptores, estos anticuerpos se unen al endotelio vascular en el injerto, iniciando las cascadas del complemento y de la coagulación. Los vasos sanguíneos del injerto se obstruyen con coágulos y exudan, ocasionando hemorragias en el injerto. Éste se distiende y adopta un color púrpura por la presencia de la sangre desoxigenada.

les sigue siendo alrededor de ocho años. La principal causa de la insuficiencia orgánica tardía es el rechazo crónico, que se caracteriza por la arteriosclerosis concéntrica de los vasos sanguíneos del injerto, que se acompaña de fibrosis glomerular y tubular así como de atrofia.

Los mecanismos que contribuyen con el rechazo crónico pueden dividirse en los debidos a una alorreactividad y los que son provocados por las demás vías, así como en fenómenos iniciales y tardíos después del trasplante. La alorreactividad puede presentarse días y semanas después del trasplante y puede ocasionar rechazo agudo del injerto. Las respuestas alorreactivas también se presentan meses a años después del trasplante y pueden relacionarse con una pérdida gradual de la función del injerto clínicamente difícil de detectar. Otras causas importantes de rechazo crónico del injerto incluyen la lesión por isquemia y reperfusión, que ocurre al momento de la aplicación del injerto pero que puede tener efectos adversos tardíos sobre el órgano injertado y factores adversos de aparición ulterior como la toxicidad por la administración crónica de ciclosporina o la infección por citomegalovirus.

La infiltración de los vasos y de los tejidos del injerto por macrófagos, seguida de fibrosis, son características histológicas destacadas del rechazo tardío del injerto. Se ha desarrollado un modelo de lesión en el cual las células T alorreactivas que infiltran el injerto secretan citocinas que estimulan la expresión de moléculas de adhesión endotelial y también secretan quimiocinas como CCL5 (véase la fig. 2-46), que atrae monocitos, los cuales maduran para convertirse en macrófagos en el injerto. Sobreviene entonces una segunda fase de la inflamación crónica, en la que predominan productos de los macrófagos como IL-1, TNF-α y la quimiocina CCL2, lo cual lleva a un reclutamiento adicional de macrófagos. Estos mediadores conspiran para producir inflamación crónica y cicatrización, lo que tarde o temprano provoca una insuficiencia orgánica irreversible. Los modelos de rechazo crónico en animales también muestran que los anticuerpos IgG alorreactivos pueden inducir una ateroesclerosis acelerada en los órganos sólidos trasplantados.

Tejido trasplantado	Número de injertos en EUA (2006)*	Supervivencia del injerto a cinco años
Riñón	18 017	71.9%
Hígado	6 650	67.4%
Corazón	2 192	71.5%
Páncreas	1 387	53.2%[#]
Pulmón	1 405	46.3%
Córnea	~40 000[†]	~70%
Médula ósea	15 000[‡]	40-60%[‡]

Fig. 14-45. Tejidos comúnmente trasplantados en medicina clínica. Se muestra el número de injertos de órganos que se llevó a cabo en Estados Unidos en 2006. [*]El número de injertos incluye aquellos de múltiples órganos. Los datos derivan de la *United Network for Organ Sharing*. [#]La supervivencia del páncreas es de 53.2% cuando se trasplanta solo, o de 76.3% cuando se trasplanta con un riñón. [‡]Datos de 2000 cortesía del *National Eye Institute.* [‡]Datos de 2005 del *International Bone Marrow Transplant Registry* sólo para los trasplantes alogénicos; la supervivencia depende de la enfermedad y es de 40% para los pacientes con formas agudas y de 60% para los pacientes con formas crónicas de la leucemia mielógena. Todos los injertos, excepto las córneas, requieren inmunosupresión a largo plazo.

14-34 Diversos órganos son trasplantados en forma sistemática en medicina clínica

Si bien la respuesta inmunitaria dificulta el trasplante de órganos, hay algunos tratamientos alternativos para la insuficiencia orgánica. Tres avances importantes han hecho posible utilizar en forma sistemática el trasplante clínico de órganos. En primer lugar, la capacidad técnica para realizar cirugías de sustitución de órganos ha sido dominada por muchas personas. En segundo lugar, se han organizado redes de centros de trasplante que aseguran que los pocos órganos sanos disponibles tengan el mismo tipo de HLA y por tanto que sean compatibles con el receptor más adecuado. En tercer lugar, el empleo de fármacos inmunosupresores potentes, sobre todo la ciclosporina A y el SK-506 (tacrolimús) para inhibir la activación de las células T (véase cap. 15) o el bloqueo de la señal del receptor de IL-2 con sirolimús, que provoca apoptosis de células CD4 aloespecíficamente activadas, ha incrementado en gran medida las tasas de supervivencia de los injertos. En la figura 14-45 se enuncian los diferentes órganos que son objeto de trasplante clínico. Algunas de estas operaciones se realizan de forma sistemática con una tasa de éxito muy elevada. Con mucho el órgano sólido que se trasplanta más a menudo es el riñón, que fue el primer órgano trasplantado de manera satisfactoria entre gemelos idénticos en la década de 1950. El trasplante de la córnea es aún más frecuente; este tejido representa un caso especial en virtud de que no está vascularizado y los injertos corneales de personas no emparentadas por lo general tienen éxito incluso sin la inmunosupresión.

Muchos otros problemas aparte del rechazo de injerto están relacionados con el trasplante de órganos. En primer término, los órganos de donadores son difíciles de obtener; éste es un problema sobre todo cuando el órgano afectado es vital, como el corazón o el hígado. En segundo lugar, la enfermedad que destruyó el órgano del paciente podría también destruir al injerto, como en la destrucción de las células β del páncreas en los diabéticos. En tercer lugar, la inmunosupresión necesaria para evitar el rechazo del injerto aumenta el riesgo de sufrir cáncer e infecciones. Todos estos problemas deben abordarse antes que el trasplante clínico se vuelva un procedimiento común. Los problemas más susceptibles de solución científica son el desarrollo de medios de inmunosupresión más eficaces, la inducción de tolerancia específica para el injerto y el desarrollo de xenoinjertos como una solución práctica a la disponibilidad de órganos.

Enfermedad de injerto contra hospedador

14-35 Lo opuesto al rechazo del injerto es la enfermedad de injerto contra hospedador

El trasplante de células primordiales hematopoyéticas por medio del trasplante de médula ósea es un tratamiento satisfactorio en algunos tumores derivados de células precursoras de dicho tejido, como determinadas leucemias y algunos linfomas. También se puede utilizar para curar algunas enfermedades caracterizadas por una inmunodeficiencia primaria (véase cap. 12) y enfermedades hereditarias de células primordiales hematopoyéticas, como las formas graves de talasemia, mediante la sustitución de células primordiales genéticamente defectuosas con las normales del donador. En el tratamiento de la leucemia, la médula ósea del receptor, que es la fuente de la leucemia, primero debe destruirse mediante una combinación de radioterapia y quimioterapia citotóxica intensiva. Una de las principales complicaciones del trasplante alogénico de médula ósea es la **enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD)**, en la cual las células T maduras del donador que contaminan el trasplante alogénico de médula ósea reconocen los tejidos del receptor como extraños y ocasionan una enfermedad inflamatoria grave que se caracteriza por exantemas, diarrea y hepatopatía. La GVHD es muy virulenta cuando hay una incompatibilidad de antígenos del MHC de clase I o de clase II. Por tanto, la mayoría de los trasplantes se llevan a cabo sólo cuando el donador y el receptor son hermanos con HLA compatible o, con menos frecuencia, cuando hay un donador no emparentado de HLA compatible. Al igual que en el trasplante de órganos, la GVHD también ocurre en el contexto de discrepancias entre los antígenos de histocompatibilidad menor, de manera que también debe utilizarse la inmunosupresión en todo trasplante de células primordiales.

La presencia de células T alorreactivas donadas puede demostrarse con facilidad en condiciones experimentales mediante la **reacción linfocítica mixta (MLR)**, en la cual los linfocitos de un donador potencial son mezclados con linfocitos radiados del receptor potencial. Si los linfocitos del donador contienen células T indiferenciadas que reconocen aloantígenos en los linfocitos del receptor, responderán proliferando (fig. 14-46). La MLR a veces se utiliza en la selección de donadores para trasplantes de médula ósea, cuando es indispensable la respuesta alorreactiva más baja posible. Sin embargo, la limitación de la MLR en la selec-

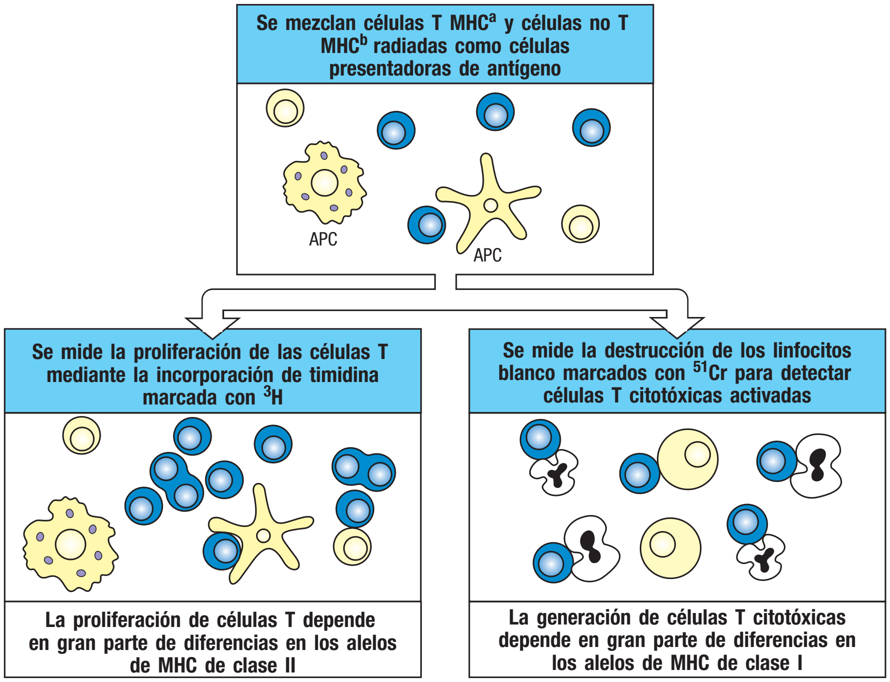

Se mezclan células T MHC^a y células no T MHC^b radiadas como células presentadoras de antígeno
APC
APC
Se mide la proliferación de las células T mediante la incorporación de timidina marcada con ^{3}H
Se mide la destrucción de los linfocitos blanco marcados con ^{51}Cr para detectar células T citotóxicas activadas
La proliferación de células T depende en gran parte de diferencias en los alelos de MHC de clase II
La generación de células T citotóxicas depende en gran parte de diferencias en los alelos de MHC de clase I

Fig. 14-46. La reacción linfocítica mixta (MLR) puede utilizarse para detectar histoincompatibilidad. Los linfocitos de los dos individuos sometidos a prueba de compatibilidad son aislados de la sangre periférica. Las células de una persona (amarillo), que también contienen células presentadoras de antígeno, son radiadas o tratadas con mitomicina C; funcionan como células estimuladoras pero no pueden ahora responder mediante síntesis de DNA y división celular a la estimulación antigénica por las células de la otra persona. A continuación las células de los dos individuos se mezclan (panel superior). Si los linfocitos no radiados (los respondedores, azul) contienen células T alorreactivas, serán estimuladas para proliferar y diferenciarse en células efectoras. Entre los tres y los siete días después de la mezcla, se valora el cultivo para determinar la proliferación de células T (panel inferior izquierdo), que es principalmente el resultado de que las células T CD4 reconozcan las diferencias en las moléculas del MHC de clase II y de la generación de células T citotóxicas activadas (panel inferior derecho), que responde a las diferencias en las moléculas del MHC de clase I.

ción de los donadores de médula ósea es que la prueba no cuantifica con exactitud las células T alorreactivas. Una prueba más exacta es una versión de un análisis de dilución limitante (véase el Apéndice I, sección A-25), que hace un recuento preciso de la frecuencia de células T alorreactivas.

Si bien la GVHD es nociva para el receptor de un trasplante de médula ósea, puede tener algunos efectos beneficiosos que son decisivos para el éxito del tratamiento. Gran parte del efecto terapéutico del trasplante de médula ósea en la leucemia puede deberse a un **efecto de injerto contra leucemia**, en el cual la médula ósea alogénica reconoce antígenos de histocompatibilidad menor o antígenos específicos de tumor expresados por las células leucémicas, lo que lleva a las células donadas a destruir las células leucémicas. Una de las opciones del tratamiento para suprimir la aparición de GVHD es la eliminación de las células T maduras de la médula ósea del donador *in vitro* antes del trasplante, eliminando con ello a las células T alorreactivas. Las células T que ulteriormente maduran a partir de la médula donada *in vivo* en el receptor son tolerantes de los antígenos del receptor. Si bien la eliminación de la GVHD tiene beneficios para el paciente, hay un mayor riesgo de recaídas leucémicas, lo que proporciona una potente prueba que respalda el efecto de injerto contra leucemia.

La inmunodeficiencia es otra complicación de la reducción de células T donadas. Dado que la mayor parte de las células T del receptor son destruidas por la combinación de quimioterapia a dosis elevadas y la radiación utilizada para tratar al receptor antes del trasplante, las células T donadas son la principal fuente para reconstituir un repertorio de células T maduras después del trasplante. Esto es aplicable sobre todo en los adultos, quienes tienen una función tímica residual deficiente. En consecuencia, si son demasiadas las células T eliminadas por el injerto, los receptores de trasplante experimentan múltiples infecciones oportunistas, y a menudo mueren por ellas. La necesidad de equilibrar los efectos favorables del efecto de injerto contra leucemia y la inmunocompetencia con los efectos adversos de la GVHD causados por las células T donadas ha sido objeto de muchas investigaciones. Un enfoque específicamente prometedor radica en prevenir que las células T donadas reaccionen con antígenos del receptor que podrían encontrar poco después del trasplante. Esto se logra mediante la reducción de las células presentadoras de antígeno del receptor, sobre todo de las células dendríticas (fig. 14-47). Es claro que, en esta situación, las células T del donador no son activadas durante la inflamación inicial que acompaña al trasplante y por tanto no favorecen la GVHD. Sin embargo, no se ha esclarecido si en este contexto debería haber un efecto de injerto contra leucemia.

14-36 Las células T reguladoras intervienen en las respuestas inmunitarias alorreactivas

Al igual que en todas las respuestas inmunitarias, en la actualidad se considera que las células T CD25 CD24 reguladoras tienen una función inmunorreguladora

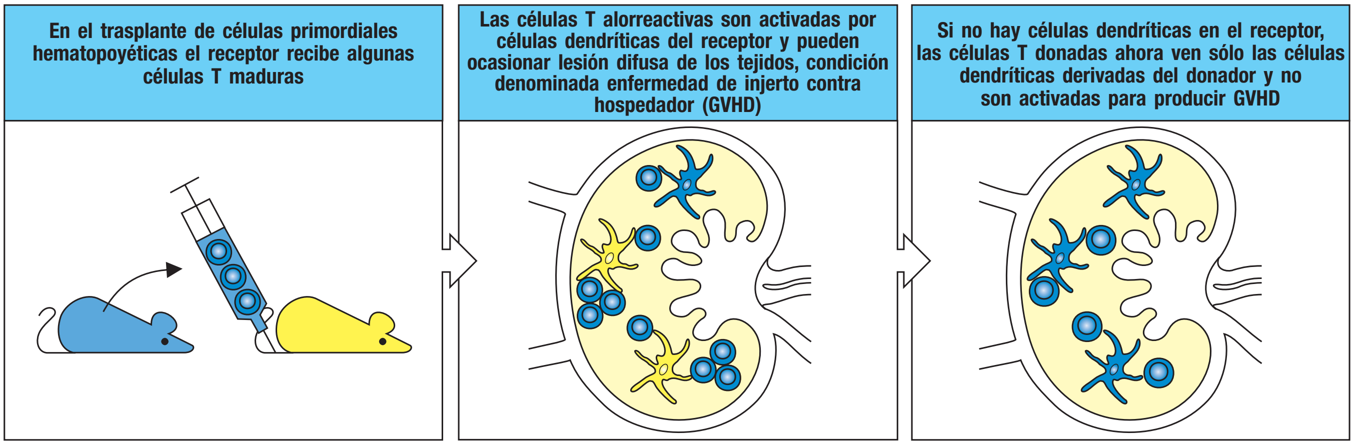

En el trasplante de células primordiales hematopoyéticas el receptor recibe algunas células T maduras
Las células T alorreactivas son activadas por células dendríticas del receptor y pueden ocasionar lesión difusa de los tejidos, condición denominada enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD)
Si no hay células dendríticas en el receptor, las células T donadas ahora ven sólo las células dendríticas derivadas del donador y no son activadas para producir GVHD

Fig. 14-47. Se necesitan células presentadoras de antígeno del tipo de las del receptor para el comienzo eficiente de la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD). Las células T que acompañan a las células primordiales hematopoyéticas del donador (panel izquierdo) pueden reconocer antígenos de histocompatibilidad menor del receptor e iniciar una respuesta inmunitaria contra los tejidos de éste. En el trasplante de células primordiales, las células presentadoras de antígeno derivadas del receptor o del donador pueden presentar antígenos menores; tales células derivan del injerto de células primordiales y de las células precursoras que se diferencian después del trasplante. Aquí se muestran las células presentadoras de antígeno como células dendríticas en el ganglio linfático (panel central). En los ratones, se ha podido inactivar a las células presentadoras de antígeno del anfitrión mediante el empleo de supresión génica. Tales receptores son del todo resistentes a la GVHD mediada por las células T CD8 del donador (panel derecho). Por consiguiente, la presentación cruzada de los antígenos de histocompatibilidad menor del receptor en las células dendríticas del donador no basta para estimular la GVHD, se necesitan antígenos endógenamente sintetizados y presentados por las células presentadoras de antígeno del receptor para estimular las células T donadas. Para que esta estrategia sea de utilidad en la prevención de la GVHD en los pacientes, se necesitarán formas de agotar las células presentadoras de antígeno del receptor. Éstas son objeto de investigación en varios laboratorios.

importante en las respuestas inmunitarias alorreactivas implícitas en el rechazo de los injertos. Los experimentos realizados en el trasplante alogénico de células primordiales hematopoyéticas en ratones han esclarecido en parte esta cuestión. En este caso, la reducción de las células T_{reg} CD4 CD25 en el receptor de las células T_{reg} CD4 CD25 en el injerto de médula ósea antes del trasplante aceleró el inicio de la GVHD y el deceso subsiguiente. En cambio, la complementación del injerto con células T_{reg} CD4 CD25 o células T_{reg} CD4 CD25 activadas y expandidas *ex vivo* retrasó o incluso impidió la defunción por GVHD. Estos experimentos indican que el enriquecimiento o la generación de células T_{reg} en los injertos de médula ósea podrían constituir en lo futuro un posible tratamiento para la GVHD.

Otra clase de células T reguladoras, las células T_{reg} $CD8^+$ $CD28^-$, tienen un fenotipo anérgico y se considera que mantienen la tolerancia de células T de manera indirecta inhibiendo la capacidad de los linfocitos presentadores de antígeno para activar a las células T auxiliares. Se han aislado células de este tipo en pacientes sometidos a trasplantes. Deben distinguirse de las células T citotóxicas CD8 alorreactivas en vista de que no despliegan actividad citotóxica contra linfocitos donadores y expresan altas concentraciones del receptor destructor inhibidor CD94 (véase la sección 2-31). Este dato señala la probabilidad de que las células T_{reg} $CD8^+$ $CD28^-$ interfieran en la activación de las células presentadoras de antígeno al igual que en el mantenimiento de la tolerancia al trasplante.

14-37 El feto es un aloinjerto que es tolerado de forma repetida

Todos los trasplantes comentados hasta el momento son artefactos de la tecnología médica moderna. Sin embargo, un tejido “extraño” que es injertado una y otra vez y tolerado en repetidas ocasiones es el feto mamífero. El feto porta antígenos de MHC y de histocompatibilidad menor paternos que difieren de los de la madre (fig. 14-48) y sin embargo ésta puede procrear sin problema a muchos niños que expresan las mismas proteínas de MHC no propias que derivan del padre. La ausencia de rechazo del feto es un fenómeno misterioso que ha desconcertado a generaciones de inmunólogos y hasta el momento no se ha logrado una explicación integral. Un problema es que la aceptación del aloinjerto fetal es tanto la norma que resulta difícil estudiar el mecanismo que impide el rechazo; si el mecanismo para el rechazo del feto raras veces se activa, ¿cómo se pueden analizar los mecanismos que lo controlan?

Se han planteado diversas hipótesis para explicar la tolerancia mostrada al feto. Se ha propuesto que el feto simplemente no es reconocido como extraño. Hay pruebas en contra de esta hipótesis, en virtud de que las mujeres que han procreado varios niños por lo general elaboran anticuerpos dirigidos contra las proteínas de MHC del padre y los antígenos eritrocíticos; de hecho, ésta es la mejor fuente de anticuerpos para la tipificación de MHC humana. Sin embargo, la placenta, que es un tejido derivado del feto, parece aislar al feto de las células T de la madre. La capa externa de la placenta, la interfaz entre los tejidos fetales y los maternos, es el trofoblasto. Este no expresa proteínas clásicas del MHC de clase I y de clase II, por lo que es resistente al reconocimiento y al ataque por las células T maternas. Sin embargo, los tejidos que carecen de la expresión del MHC de clase I son vulnerables al ataque por los linfocitos citolíticos naturales (NK) (véase la sección 2-31). El trofoblasto podría ser protegido del ataque por los linfocitos NK mediante la expresión de una molécula de HLA de clase I no típica y mínimamente polimorfa: HLA-G. Está demostrado que esta proteína se une a dos receptores inhibidores principales en el linfocito NK, K1R1 y K1R2, y que inhibe la citólisis producida por dichos linfocitos.

La placenta también podría aislar al feto de las células T de la madre por un mecanismo activo de agotamiento de nutrimentos. La enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) se expresa en un alto nivel por las células en la interfaz maternofetal. Esta enzima cataboliza y con ello produce agotamiento del aminoácido esencial triptófano en este sitio, y las células T carentes de abastecimiento de triptófano muestran una menor reactividad. La inhibición de la IDO en ratones gestantes, utilizando el inhibidor 1-metiltriptófano, produce rechazo rápido de fetos alogénicos pero no de singénicos. Esto respalda la hipótesis de que las células T maternas, alorreactivas a las proteínas del MHC paternas, podrían mantenerse controladas en la placenta por el agotamiento de triptófano.

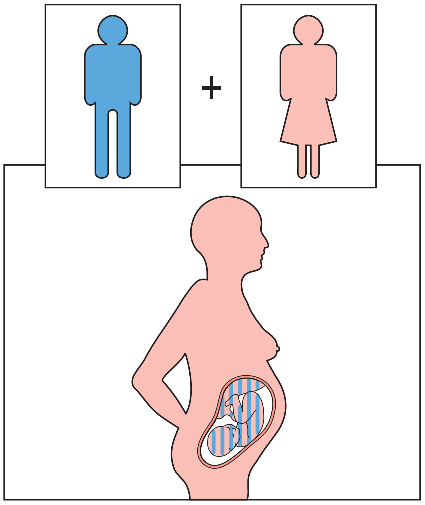


Fig. 14-48. El feto es un aloinjerto que no se rechaza. Aunque el feto es portador de moléculas del MHC derivadas del padre, así como de otros antígenos extraños, no es rechazado. Aun cuando la madre geste varios hijos del mismo padre, no se observa ningún signo de rechazo inmunitario.

Es probable que la tolerancia fetal sea un proceso multifactorial. El trofoblasto no funciona como una barrera absoluta entre la madre y el feto y los eritrocitos fetales pueden atravesar la placenta y ser detectados en la circulación materna, aunque en cifras muy bajas. Hay pruebas directas derivadas de experimentos en ratones indicativas de una tolerancia a células T específicas contra los aloantígenos del MHC paternos. Los ratones hembras gestantes cuyas células T portan un receptor transgénico específico de un aloantígeno paterno mostraron una menor expresión de este receptor de célula T durante el embarazo. Estos mismos ratones perdieron la capacidad para controlar el crecimiento de un tumor experimental que portaba el mismo aloantígeno de MHC paterno. Después de la gestación, se controló el crecimiento del tumor y aumentó la cantidad de receptores de célula T. Este experimento demostró que el sistema inmunitario materno debe haber estado expuesto a aloantígenos del MHC paternos y que la respuesta inmunitaria a ellos se suprimió de manera temporal.

Sin embargo, otro factor que podría contribuir con la tolerancia materna del feto es la secreción de citocinas en la interfaz maternofetal. Tanto el epitelio uterino como el trofoblasto secretan citocinas, entre las que se incluyen el TGF-β, la IL-4 y la IL-10. Este tipo de citocina tiende a deprimir las respuestas de T_H1 (véase la sección 10-5). La inducción o la inyección de citocinas como IFN-α e IL-12, que favorecen las respuestas de T_H1 en animales de experimentación, favorece la resorción fetal, el equivalente del aborto espontáneo en el ser humano. Por último, es posible que las células T reguladoras pudiesen participar en la supresión de las respuestas al feto.

Por consiguiente, el feto es tolerado por dos razones principales: ocupa un sitio protegido por una barrera de tejido no inmunógena y favorece una respuesta inmunosupresora local en la madre. Diversos sitios en el organismo, como el ojo, tienen estas características y permiten la aceptación prolongada de los injertos de tejido extraño. Suelen denominarse sitios con privilegio inmunitario (véase la sección 14-5).

Resumen

El trasplante clínico en la actualidad es una realidad cotidiana y su éxito ha sido determinado por la compatibilidad de MHC, los fármacos inmunosupresores y las destrezas técnicas. Sin embargo, incluso las pruebas de compatibilidad de MHC exactas no impiden el rechazo del injerto; otras diferencias genéticas entre el anfitrión y el donador pueden dar por resultado proteínas alogénicas cuyos péptidos se presentan como antígenos de histocompatibilidad menor por las moléculas del MHC en el tejido injertado y las respuestas a éstos pueden originar rechazo. Dado que se carece de la capacidad para deprimir de manera específica la respuesta al injerto sin alterar la defensa del hospedador, la mayoría de los trasplantes necesitan inmunosupresión generalizada del receptor. Ésta puede ser tóxica y aumenta el riesgo de sufrir cáncer y de infecciones. El feto es un aloinjerto natural que debe ser aceptado (casi siempre lo es) o la especie no sobreviviría. La tolerancia al feto podría tener la clave para inducir la tolerancia específica a los tejidos injertados, o podría ser un caso especial no aplicable al tratamiento de sustitución de órganos.

Resumen del capítulo 14

En condiciones ideales, las funciones efectoras del sistema inmunitario serían elegidas como objetivo únicamente para los microorganismos patógenos extraños y nunca para los tejidos propios. En la práctica, en virtud de que las proteínas extrañas y las propias son similares en términos químicos, es imposible la discriminación estricta entre lo propio y lo ajeno. Sin embargo, el sistema inmunitario mantiene la tolerancia a los tejidos propios. Esto se logra mediante capas de regulación, todas las cuales son marcadores sustitutivos para distinguir lo propio de lo ajeno y por tanto para dirigir de forma adecuada la respuesta inmunitaria. Cuando se alteran estos mecanismos reguladores, sobrevienen enfermedades autoinmunitarias. Es probable que las alteraciones leves en las barreras reguladoras individuales ocurran de forma cotidiana pero son contrarrestadas por los efectos de otras capas reguladoras: por consiguiente, la tolerancia opera en el nivel del sistema inmunitario global. Para que ocurran las enfermedades, múltiples niveles de tolerancia tienen que superarse y el efecto debe ser crónico. Estos niveles comienzan con la tolerancia central en la médula ósea y en el timo e incluyen mecanismos periféricos como anergia, desviación de citocinas y células T reguladoras. A veces las respuestas inmunitarias no se presentan sólo porque no se dispone de antígenos, como en el caso del aislamiento inmunitario.

Tal vez a causa de la presión selectiva para establecer respuestas inmunitarias eficaces contra los microorganismos patógenos, el amortiguamiento de las respuestas inmunitarias para favorecer la autotolerancia es limitado y propenso a fallar. La predisposición genética tiene una participación importante para determinar qué individuos contraerán una enfermedad autoinmunitaria. La reacción del MHC tiene un efecto significativo en muchas enfermedades. Hay muchos otros genes que contribuyen con la regulación inmunitaria y, por consiguiente, cuando son defectuosos, pueden causar o predisponer a las enfermedades autoinmunitarias. Las fuerzas ambientales también tienen una función importante, por cuanto incluso los gemelos idénticos no siempre son afectados de la misma manera por la misma enfermedad autoinmunitaria. Las influencias ambientales podrían incluir infecciones, toxinas y fenómenos fortuitos.

Cuando se altera la autotolerancia y sobreviene enfermedad autoinmunitaria, los mecanismos efectores son muy similares a los utilizados en las respuestas contra microorganismos patógenos. Aunque los detalles varían de una enfermedad a otra, pueden participar tanto el anticuerpo como las células T. Se ha descubierto mucho sobre las respuestas inmunitarias contra los antígenos de los tejidos mediante el análisis de la respuesta a órganos y tejidos no propios trasplantados; las enseñanzas derivadas del estudio del rechazo de injertos son aplicables a la autoinmunidad y viceversa. El trasplante de órganos sólidos y de médula ósea ha desencadenado síndromes de rechazo que en muchas formas son similares a las enfermedades autoinmunitarias, pero los blancos son los antígenos de histocompatibilidad mayor o menor. Estos últimos derivan de los genes polimorfos. Las células T son los principales efectores en el rechazo de injertos y en la enfermedad de injerto contra hospedador.

Para cada una de las categorías de respuesta adversa aquí descritas (junto con la alergia, descrita en el capítulo 13), el problema es cómo controlar la respuesta sin afectar de manera adversa la inmunidad protectora contra la infección. La respuesta podría radicar en un conocimiento más completo de la regulación de la respuesta inmunitaria, sobre todo los mecanismos depresores que parecen ser importantes en la tolerancia. En el capítulo 15 se analiza el control deliberado de la respuesta inmunitaria.

Preguntas

14-1 *a) Describir las múltiples capas de la autotolerancia. b) Mencionar por lo menos cuatro de estas capas y describir con brevedad el mecanismo de cada una de ellas.*

14-2 *¿Cuál es la diferencia entre tolerancia “dominante” y tolerancia “recesiva”? Ejemplificar cada una de ellas.*

14-3 *¿Cuáles son las pruebas indicativas de que la predisposición genética tiene una participación importante en las enfermedades autoinmunitarias? Mencionar dos ejemplos y para cada uno de ellos explicar por qué el ejemplo implica a la genética.*

14-4 *a) Describir una prueba contundente de que el medio ambiente también interviene en el desarrollo de la autoinmunidad. b) Mencionar dos factores ambientales potenciales y para cada uno de ellos describir con más detalle cómo podría funcionar para desencadenar la autoinmunidad.*

14-5 Existen diferentes mecanismos patógenos en la autoinmunidad. Proporcionar un ejemplo de cuatro y de forma escueta describir un ejemplo de cada uno de ellos. Incluir los mecanismos dependientes de anticuerpos y los dependientes de células T.

14-6 Una persona con leucemia recibe un trasplante de médula ósea de su hermano HLA-idéntico. Dos semanas después presenta un exantema y náuseas aunque su leucemia se encuentra en fase de remisión. a) ¿Cómo se llama este síndrome? b) ¿Qué tipo de linfocito lo ocasiona? c) ¿Qué antígenos se están reconociendo?

14-7 ¿Por qué se considera que el lupus eritematoso diseminado (SLE) es una enfermedad autoinmunitaria?

14-8 ¿De qué manera la interacción entre células T y células B es relevante para la patogenia del SLE?

14-9 ¿Cuál es la causa de la diabetes autoinmunitaria?

14-10 ¿Qué función desempeña el TNF-α en la artritis reumatoide? ¿De qué células deriva?

14-11 Distinguir los aspectos funcionales inmunitarios y tiroideos de la tiroiditis destructiva (de Hashimoto) y de la enfermedad de Graves hipertiroidea.

14-12 Mencionar tres formas en las cuales la autoinmunidad y la alergia difieren y tres formas en las que son similares.

Referencias de sección

14-1 Una función decisiva del sistema inmunitario es distinguir lo propio de lo ajeno

Ehrlich, P., and Morgenroth, J.: **On haemolysins**, in Himmelweit, F. (ed): *The Collected Papers of Paul Ehrlich.* London, Pergamon, 1957: 246–255.

Janeway, C.A., Jr.: **The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self.** *Immunol. Today* 1992, **13**:11–16.

14-2 Múltiples mecanismos de tolerancia normalmente previenen la autoinmunidad

Goodnow, C.C.: **Balancing immunity and tolerance: deleting and tuning lymphocyte repertoires.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:2264–2271.

14-3 La deleción central o la inactivación de los linfocitos recién formados es el primer punto de verificación de la autotolerancia

Goodnow, C.C., Adelstein, S., and Basten, A.: **The need for central and peripheral tolerance in the B cell repertoire.** *Science* 1990, **248**:1373–1379.

Kisielow, P., Bluthmann, H., Staerz, U.D., Steinmetz, M., and von Boehmer, H.: **Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature $CD4^+8^+$ thymocytes.** *Nature* 1988, **333**:742–746.

Nemazee, D.A., and Burki, K.: **Clonal deletion of B lymphocytes in a transgenic mouse bearing anti-MHC class-I antibody genes.** *Nature* 1989, **337**:562–566.

Nossal, G.J.V., and Pike, B.L.: **Clonal anergy: persistence in tolerant mice of antigen-binding B lymphocytes incapable of responding to antigen or mitogen.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1980, **77**:1602–1606.

Nossal, G.J.V., and Pike, B.L.: **Mechanisms of clonal abortion tolerogenesis: I. Response of immature hapten-specific B lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1978, **148**:1161–1170.

14-4 Los linfocitos que fijan autoantígenos con afinidad relativamente baja por lo general los ignoran pero en algunas circunstancias se vuelven activos

Billingham, R.E., Brent, L., and Medawar, P.B.: **Actively acquired tolerance of foreign cells.** *Nature* 1953, **172**:603–606.

Goverman, J., Woods, A., Larson, L., Weiner, L.P., Hood, L., and Zaller, D.M.: **Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity.** *Cell* 1993, **72**:551–560.

Hannum, L.G., Ni, D., Haberman, A.M., Weigert, M.G., and Shlomchik, M.J.: **A disease-related RF autoantibody is not tolerized in a normal mouse: implications for the origins of autoantibodies in autoimmune disease.** *J. Exp. Med.* 1996, **184**:1269–1278.

Katz, J.D., Wang, B., Haskins, K., Benoist, C., and Mathis, D.: **Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis.** *Cell* 1993, **74**:1089–1100.

Kurts, C., Sutherland, R.M., Davey, G., Li, M., Lew, A.M., Blanas, E., Carbone, F.R., Miller, J.F., and Heath, W.R.: **CD8 T cell ignorance or tolerance to islet antigens depends on antigen dose.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:12703–12707.

Marshak-Rothstein, A.: **Toll-like receptors in systemic autoimmune disease.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:823–835.

Martin, D.A., and Elkon, K.B.: **Autoantibodies make a U-turn: the toll hypothesis for autoantibody specificity.** *J. Exp. Med.* 2005, **202**:1465–1469.

Miller, J.F., and Heath, W.R.: **Self-ignorance in the peripheral T-cell pool.** *Immunol. Rev.* 1993, **133**:131–150.

14-5 Los antígenos en los sitios con privilegio inmunitario no inducen un ataque inmunitario pero pueden servir como blancos

Alison, J., Georgiou, H.M., Strasser, A., and Vaux, D.L.: **Transgenic expression of CD95 ligand on islet β cells induces a granulocytic infiltration but does not confer immune privilege upon islet allografts.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, 94: 3943–3947.

Ferguson, T.A., and Griffith, T.S.: **A vision of cell death: insights into immune privilege.** *Immunol. Rev.* 1997, **156**:167–184.

Green, D.R., and Ware, C.F.: **Fas-ligand: privilege and peril.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997, **94**:5986–5990.

Streilein, J.W., Ksander, B.R., and Taylor, A.W.: **Immune deviation in relation to ocular immune privilege.** *J. Immunol.* 1997, **158**:3557–3560.

14-6 Las células T autorreactivas que expresan citocinas específicas pueden ser no patógenas o suprimir linfocitos patógenos

von Herrath, M.G., and Harrison, L.C.: **Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:223–232.

14-7 Las células T reguladoras pueden controlar las respuestas autoinmunitarias en diversas etapas

Asano, M., Toda, M., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S.: **Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation.** *J.-Exp. Med.* 1996, **184**:387–396.

Faria, A.M., and Weiner, H.L.: **Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications.** *Adv. Immunol.* 1999, **73**:153–264.

Fillatreau, S., Sweenie, C.H., McGeachy, M.J., Gray, D., and Anderton, S.M.: **B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:944–950.

Fontenot, J.D., Gavin, M.A., and Rudensky, A.Y.: **Foxp3 programs the development and function of CD4$^+$CD25$^+$ regulatory T cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:330–336.

Hara, M., Kingsley, C.I., Niimi, M., Read, S., Turvey, S.E., Bushell, A.R., Morris, P.J., Powrie, F., and Wood, K.J.: **IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens *in vivo*.** *J. Immunol.* 2001, **166**:3789–3796.

Johnson, B.D., Becker, E.E., LaBelle, J.L., and Truitt, R.L.: **Role of immunoregulatory donor T cells in suppression of graft-versus-host disease following donor leukocyte infusion therapy.** *J. Immunol.* 1999, **163**:6479–6487.

Jordan, M.S., Boesteanu, A., Reed, A.J., Petrone, A.L., Holenbeck, A.E., Lerman, M.A., Naji, A., and Caton, A.J.: **Thymic selection of CD4$^+$CD25$^+$ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:301–306.

Khattri, R., Cox, T., Yasayko, S.A., and Ramsdell, F.: **An essential role for Scurfin in CD4$^+$CD25$^+$ T regulatory cells.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:337–342.

Ku, C.C., Murakami, M., Sakamoto, A., Kappler, J., and Marrack, P.: **Control of homeostasis of CD8$^+$ memory T cells by opposing cytokines.** *Science* 2000, **288**:675–678.

Mauri, C., Gray, D., Mushtaq, N., and Londei, M.: **Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells.** *J. Exp. Med.* 2003, **197**:489–501.

Maloy, K.J., and Powrie, F.: **Regulatory T cells in the control of immune pathology.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:816–822.

Mottet, C., Uhlig, H.H., and Powrie, F.: **Cutting edge: cure of colitis by CD4$^+$CD25$^+$ regulatory T cells.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3939–3943.

Plas, D.R., Rathmell, J.C., and Thompson, C.B.: **Homeostatic control of lymphocyte survival: potential origins and implications.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:515–521.

Qin, S., Cobbold, S.P., Pope, H., Elliott, J., Kioussis, D., Davies, J., and Waldmann, H.: **'Infectious' transplantation tolerance.** *Science* 1993, **259**:974–977.

Rioux, J.D., and Abbas, A.K.: **Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease.** *Nature* 2005, 435: 584–589.

Roncarolo, M.G., and Levings, M.K.: **The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 2000, **12**:676–683.

Sakaguchi, S.: **Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance.** *Cell* 2000, **101**:455–458.

Seo, S.J., Fields, M.L., Buckler, J.L., Reed, A.J., Mandik-Nayak, L., Nish, S.A., Noelle, R.J., Turka, L.A., Finkelman, F.D., Caton, A.J., et al.: **The impact of T helper and T regulatory cells on the regulation of anti-double-stranded DNA B cells.** *Immunity* 2002, **16**:535–546.

Shevach, E.M.: **CD4$^+$ CD25$^+$ suppressor T cells: more questions than answers.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:389–400.

Singer, G.G., and Abbas, A.K.: **The fas antigen is involved in peripheral but not thymic deletion of T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice.** *Immunity* 1994, **1**:365–371.

Ueda, H., Howson, J.M., Esposito, L., Heward, J., Snook, H., Chamberlain, G., Rainbow, D.B., Hunter, K.M., Smith, A.N., DiGenova, G., *et al.*, **Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease.** *Nature* 2003, **423**, 506–511.

Wang, B., Geng, Y.B., and Wang, C.R.: **CD1-restricted NK T cells protect nonobese diabetic mice from developing diabetes.** *J. Exp. Med.* 2001, **194**:313–320.

Weiner, H.L.: **Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-β-secreting regulatory cells.** *Microbes Infect.* 2001, **3**:947–954.

Wildin, R.S., Ramsdell, F., Peake, J., Faravelli, F., Casanova, J.L., Buist, N., Levy-Lahad, E., Mazzella, M., Goulet, O., Perroni, L., *et al.*: **X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy.** *Nat. Genet.* 2001, **27**:18–20.

Yamanouchi, J., Rainbow, D., Serra, P., Howlett, S., Hunter, K., Garner, V.E.S., Gonzalez-Munoz, A., Clark, J., Veijola, R., Cubbon, R., *et al.*: **Interleukin-2 gene variation impairs regulatory T cell function and causes autoimmunity.** *Nat. Genet.* 2007, **39**:329–337.

14-8 Las respuestas inmunitarias adaptativas específicas para autoantígenos pueden ocasionar enfermedades autoinmunitarias

Hardin, J.A., and Craft, J.E.: **Patterns of autoimmunity to nucleoproteins in patients with systemic lupus erythematosus.** *Rheum. Dis. Clinics N. Am.* 1987, **13**:37–46.

Lotz, P.H.: **The autoantibody repertoire: searching for order.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:73–78.

Shlomchik, M.J., Marshak-Rothstein, A., Wolfowicz, C.B., Rothstein, T.L., and Weigert, M.G.: **The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity**. *Nature* 1987, **328**:805–811.

Steinman, L.: **Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system.** *Cell* 1996, **85**:299–302.

14-9 Las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse en agrupamientos que típicamente son específicos de órganos o generales

Bach, J.F.: **Organ-specific autoimmunity.** *Immunol. Today* 1995, **16**:353–355.

King, C., and Sarvetnick, N.: **Organ-specific autoimmunity.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:863–871.

14-10 Múltiples aspectos del sistema inmunitario típicamente son reclutados en las enfermedades autoinmunitarias

Christensen, S.R., Shupe, J., Nickerson, K., Kashgarian, M., Flavell, R.A., and Shlomchik, M.J.: **Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus.** *Immunity* 2006, **25**:417–428.

Couser, W.G.: **Pathogenesis of glomerulonephritis.** *Kidney Int. Suppl.* 1993, **42**:S19–S26.

Green, E.A., and Flavell, R.A.: **The initiation of autoimmune diabetes.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:663–669.

Huang, X.R., Tipping, P.G., Apostolopoulos, C., Oettinger, C., D'Souza, M., Milton, G., and Holdsworth, S.R.: **Mechanisms of T cell-induced glomerular injury in anti-glomerular basement membrane (GBM) glomerulonephritis in rats.** *Clin. Exp. Immunol.* 1997, **157**:134–142.

Shlomchik, M.J., and Madaio, M.P.: **The role of antibodies and B cells in the pathogenesis of lupus nephritis.** *Springer Semin. Immunopathol.* 2003, **24**:363–375.

14-11 Las enfermedades autoinmunitarias crónicas se presentan a través de la retroalimentación positiva derivada de la inflamación, la incapacidad para despejar el autoantígeno y de una ampliación de la respuesta inmunitaria

Salato, V.K., Hacker-Foegen, M.K., Lazarova, Z., Fairley, J.A., and Lin, M.S.: **Role of intramolecular epitope spreading in pemphigus vulgaris.** *Clin. Immunol.* 2005, **116**:54–64.

Shlomchik, M.J., Craft, J., and Mamula, M.J.: **From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease.** *Nat. Rev. Immunol.* 2001, **1**:147–153.

Steinman, L.: **A few autoreactive cells in an autoimmune infiltrate control a vast population of nonspecific cells: a tale of smart bombs and the infantry.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:2253–2256.

14-12 Tanto el anticuerpo como las células T efectoras pueden ocasionar lesiones en los tejidos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias

Chan, O.T.M., Madaio, M.P., and Shlomchik, M.J.: **The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis.** *Immunol. Rev.* 1999, **169**:107–121.

Naparstek, Y., and Plotz, P.H.: **The role of autoantibodies in autoimmune disease.** *Annu. Rev. Immunol.* 1993, **11**:79–104.

Vlahakos, D., Foster, M.H., Ucci, A.A., Barrett, K.J., Datta, S.K., and Madaio, M. P.: **Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria *in vivo*.** *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992, **2**:1345–1354.

14-13 Los autoanticuerpos dirigidos contra los eritrocitos favorecen su destrucción

Beardsley, D.S., and Ertem, M.: **Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura.** *Transfus. Sci.* 1998, **19**:237–244.

Clynes, R., and Ravetch, J.V.: **Cytotoxic antibodies trigger inflammation through Fc receptors.** *Immunity* 1995, **3**:21–26.

Domen, R.E.: **An overview of immune hemolytic anemias.** *Cleveland Clin. J. Med.* 1998, **65**:89–99.

Silberstein, L.E.: **Natural and pathologic human autoimmune responses to carbohydrate antigens on red blood cells.** *Springer Semin. Immunopathol.* 1993, **15**:139–153.

14-14 La fijación de dosis sublíticas de complemento a las células de los tejidos estimula una respuesta inflamatoria potente

Brandt, J., Pippin, J., Schulze, M., Hansch, G.M., Alpers, C.E., Johnson, R.J., Gordon, K., and Couser, W.G.: **Role of the complement membrane attack complex (C5b-9) in mediating experimental mesangioproliferative glomerulonephritis.** *Kidney Int.* 1996, **49**:335–343.

Hansch, G.M.: **The complement attack phase: control of lysis and nonlethal effects of C5b-9.** *Immunopharmacol.* 1992, **24**:107–117.

Shin, M.L., and Carney, D.F.: **Cytotoxic action and other metabolic consequences of terminal complement proteins.** *Prog. Allergy* 1988, **40**:44–81.

14-15 Los autoanticuerpos contra los receptores producen enfermedad al estimular o bloquear la función del receptor

Bahn, R.S., and Heufelder, A.E.: **Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy.** *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**:1468–1475.

Feldmann, M., Dayan, C., Grubeck Loebenstein, B., Rapoport, B., and Londei, M.: **Mechanism of Graves thyroiditis: implications for concepts and therapy of autoimmunity.** *Int. Rev. Immunol.* 1992, **9**:91–106.

Vincent, A., Lily, O., and Palace, J.: **Pathogenic autoantibodies to neuronal proteins in neurological disorders.** *J. Neuroimmunol.* 1999, **100**:169–180.

14-16 Los autoanticuerpos contra los antígenos extracelulares producen lesión inflamatoria por mecanismos afines a las reacciones de hipersensibilidad de tipo II y de tipo III

Casciola-Rosen, L.A., Anhalt, G., and Rosen, A.: **Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes.** *J. Exp. Med.* 1994, **179**:1317–1330.

Clynes, R., Dumitru, C., and Ravetch, J.V.: **Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis.** *Science* 1998, **279**:1052–1054.

Kotzin, B.L.: **Systemic lupus erythematosus.** *Cell* 1996, **85**:303–306.

Lawley, T.J., Bielory, L., Gascon, P., Yancey, K.B., Young, N.S., and Frank, M.M.: **A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness.** *N. Engl. J. Med.* 1984, **311**:1407–1413.

Tan, E.M.: **Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology.** *Adv. Immunol.* 1989, **44**:93–151.

Mackay, M., Stanevsky, A., Wang, T., Aranow, C., Li, M., Koenig, S., Ravetch, J.V., and Diamond, B.: **Selective dysregulation of the FcγIIB receptor on memory B cells in SLE.** *J. Exp. Med.* 2006 **203**:2157–2164.

Xiang, Z., Cutler, A.J., Brownlie, R.J., Fairfax, K., Lawlor, K.E., Severinson, E., Walker, E.U., Manz, R.A., Tarlinton, D.M., and Smith, K.G.: **FcγRIIb controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis.** *Nat. Immunol.* 2007, **8**:419–429.

14-17 Las células T específicas para los autoantígenos suelen ocasionar lesión directa en los tejidos y mantener las respuestas de autoanticuerpo

Feldmann, M., and Steinman, L.: **Design of effective immunotherapy for human autoimmunity.** *Nature* 2005, **435**:612–619.

Firestein, G.S.: **Evolving concepts of rheumatoid arthritis.** *Nature* 2003, **423**:356–361.

Haskins, K., and Wegmann, D.: **Diabetogenic T-cell clones.** *Diabetes* 1996, **45**:1299–1305.

Peng, S.L., Madaio, M.P., Hughes, D.P., Crispe, I.N., Owen, M.J., Wen, L., Hayday, A.C., and Craft, J.: **Murine lupus in the absence of αβ T cells.** *J. Immunol.* 1996, **156**:4041–4049.

Zamvil, S., Nelson, P., Trotter, J., Mitchell, D., Knobler, R., Fritz, R., and Steinman, L.: **T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination.** *Nature* 1985, **317**:355–358.

Zekzer, D., Wong, F.S., Ayalon, O., Altieri, M., Shintani, S., Solimena, M., and Sherwin, R.S.: **GAD-reactive CD4$^+$ Th1 cells induce diabetes in NOD/SCID mice.** *J. Clin. Invest.* 1998, **101**:68–73.

14-18 Las enfermedades autoinmunitarias tienen un importante componente genético

Gonzalez, A., Katz, J.D., Mattei, M.G., Kikutani, H., Benoist, C., and Mathis, D.: **Genetic control of diabetes progression.** *Immunity* 1997, **7**:873–883.

Morel, L., Rudofsky, U.H., Longmate, J.A., Schiffenbauer, J., and Wakeland, E. K.: **Polygenic control of susceptibility to murine systemic lupus erythematosus.** *Immunity* 1994, **1**:219–229.

14-19 Un defecto en un solo gen puede ocasionar enfermedad autoinmunitaria

Anderson, M.S., Venanzi, E.S., Chen, Z., Berzins, S.P., Benoist, C., and Mathis, D.: **The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance.** *Immunity* 2005, **23**:227–239.

Bacchetta, R., Passerini, L., Gambineri, E., Dai, M., Allan, S.E., Perroni, L., Dagna-Bricarelli, F., Sartirana, C., Matthes-Martin, S., Lawitschka, A., *et al.*: **Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations.** *J. Clin. Invest.* 2006, **116**:1713–1722.

Rieux-Laucat, F., Le Deist, F., and Fischer, A.: **Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways.** *Cell Death Differ.* 2003, **10**:124–133.

Rizzi, M., Ferrera, F., Filaci, G., and Indiveri, F.: **Disruption of immunological tolerance: role of AIRE gene in autoimmunity.** *Autoimmun Rev* 2006, **5**:145–147.

Santiago-Raber, M.L., Laporte, C., Reininger, L., and Izui, S.: **Genetic basis of murine lupus.** *Autoimmun. Rev.* 2004, **3**:33–39.

Singer, G.G., Carrera, A.C., Marshak-Rothstein, A., Martinez, C., and Abbas, A.K.: **Apoptosis, Fas and systemic autoimmunity: the MRL-lpr/lpr model.** *Curr. Opin. Immunol.* 1994, **6**:913–920.

14-20 Diversos métodos han permitido esclarecer la base genética de la autoinmunidad

Gregersen, P.K.: **Pathways to gene identification in rheumatoid arthritis: PTPN22 and beyond.** *Immunol Rev.* 2005, **204**:74–86.

Kumar, K.R., Li, L., Yan, M., Bhaskarabhatla, M., Mobley, A.B., Nguyen, C., Mooney, J.M., Schatzle, J.D., Wakeland, E.K., and Mohan, C.: **Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene *Ly108*.** *Science* 2006, **312**:1665–1669.

Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N., and Honjo, T.: **Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor.** *Immunity* 1999, **11**:141–151.

Okazaki, T., and Wang, J.: **PD-1/PD-L pathway and autoimmunity.** *Autoimmunity* 2005, **38**:353–357.

Vyse, T.J., and Todd, J.A.: **Genetic analysis of autoimmune disease.** *Cell* 1996, **85**:311–318.

Wakeland, E.K., Wandstrat, A.E., Liu, K., and Morel, L.: **Genetic dissection of systemic lupus erythematosus.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:701–707.

14-21 Los genes que predisponen a la autoinmunidad corresponden a categorías que afectan uno o más de los mecanismos de tolerancia

Goodnow, C.C.: **Polygenic autoimmune traits: Lyn, CD22, and SHP-1 are limiting elements of a biochemical pathway regulating BCR signaling and selection.** *Immunity* 1998, **8**:497–508.

Tivol, E.A., Borriello, F., Schweitzer, A.N., Lynch, W.P., Bluestone, J.A., and Sharpe, A.H.: **Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4.** *Immunity* 1995, **3**:541–547.

Wakeland, E.K., Liu, K., Graham, R.R., and Behrens, T.W.: **Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus.** *Immunity* 2001, **15**:397–408.

Walport, M.J.: **Lupus, DNase and defective disposal of cellular debris.** *Nat. Genet.* 2000, **25**:135–136.

Whitacre, C.C., Reingold, S.C., and O'Looney, P.A.: **A gender gap in autoimmunity.** *Science* 1999, **283**:1277–1278.

14-22 Los genes del MHC tienen una función importante en el control de la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias

Haines, J.L., Ter Minassian, M., Bazyk, A., Gusella, J.F., Kim, D.J., Terwedow, H., Pericak-Vance, M.A., Rimmler, J.B., Haynes, C.S., Roses, A.D., *et al.*: **A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group.** *Nat. Genet.* 1996, **13**:469–471.

McDevitt, H.O.: **Discovering the role of the major histocompatibility complex in the immune response.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:1–17.

14-23 Sucesos externos que inician la autoinmunidad

Klareskog, L., Padyukov, L., Ronnelid, J., and Alfredsson, L.: **Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis.** *Curr. Opin. Immunol.* 2006 **18**:650–655.

14-24 Las infecciones pueden desencadenar enfermedades autoinmunitarias al proporcionar un medio que favorece la activación de los linfocitos

Aichele, P., Bachmann, M.F., Hengarter, H., and Zinkernagel, R.M.: **Immunopathology or organ-specific autoimmunity as a consequence of virus infection.** *Immunol. Rev.* 1996, **152**:21–45.

Bach, J.F.: **Infections and autoimmune diseases.** *J. Autoimmunity* 2005, **25**:74–80.

Moens, U., Seternes, O.M., Hey, A.W., Silsand, Y., Traavik, T., Johansen, B., and Rekvig, O.P.: ***In vivo* expression of a single viral DNA-binding protein generates systemic lupus erythematosus-related autoimmunity to double-stranded DNA and histones.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995, **92**:12393–12397.

Steinman, L., and Conlon, P.: **Viral damage and the breakdown of self-tolerance.** *Nat. Med.* 1997, **3**:1085–1087.

von Herrath, M.G., Evans, C.F., Horwitz, M.S., and Oldstone, M.B.: **Using transgenic mouse models to dissect the pathogenesis of virus-induced autoimmune disorders of the islets of Langerhans and the central nervous system.** *Immunol. Rev.* 1996, **152**:111–143.

von Herrath, M.G., Holz, A., Homann, D., and Oldstone, M.B.: **Role of viruses in type I diabetes.** *Semin. Immunol.* 1998, **10**:87–100.

14-25 La reactividad cruzada entre las moléculas extrañas en los microorganismos patógenos y las moléculas propias pueden desencadenar respuestas contra lo propio y enfermedades autoinmunitarias

Barnaba, V., and Sinigaglia, F.: **Molecular mimicry and T cell-mediated autoimmune disease.** *J. Exp. Med.* 1997, **185**:1529–1531.

Rose, N.R.: **Infection, mimics, and autoimmune disease.** *J. Clin. Invest.* 2001, **107**:943–944.

Rose, N.R., Herskowitz, A., Neumann, D.A., and Neu, N.: **Autoimmune myocarditis: a paradigm of post-infection autoimmune disease.** *Immunol. Today* 1988, **9**:117–120.

Steinman, L., and Oldstone, M.B.: **More mayhem from molecular mimics.** *Nat. Med.* 1997, **3**:1321–1322.

14-26 Los fármacos y las toxinas pueden ocasionar síndromes autoinmunitarios

Bagenstose, L.M., Salgame, P., and Monestier, M.: **Murine mercury-induced autoimmunity: a model of chemically related autoimmunity in humans.** *Immunol. Res.* 1999, **20**:67–78.

Yoshida, S., and Gershwin, M.E.: **Autoimmunity and selected environmental factors of disease induction.** *Semin. Arthritis Rheum.* 1993, **22**:399–419.

14-27 Pueden necesitarse eventos fortuitos para el inicio de la autoinmunidad

Eisenberg, R.A., Craven, S.Y., Warren, R.W., and Cohen, P.L.: **Stochastic control of anti-Sm autoantibodies in MRL/Mp-lpr/lpr mice.** *J. Clin. Invest.* 1987, **80**:691–697.

Todd, J.A., and Steinman, L.: **The environment strikes back.** *Curr. Opin. Immunol.* 1993, **5**:863–865.

14-28 El rechazo de injerto es una respuesta inmunitaria mediada principalmente por las células T

Arakelov, A., and Lakkis, F.G.: **The alloimmune response and effector mechanisms of allograft rejection.** *Semin. Nephrol.* 2000, **20**:95–102.

Rosenberg, A.S., and Singer, A.: **Cellular basis of skin allograft rejection: an in vivo model of immune-mediated tissue destruction.** *Annu. Rev. Immunol.* 1992, **10**:333–358.

Strom, T.B., Roy-Chaudhury, P., Manfro, R., Zheng, X.X., Nickerson, P.W., Wood, K., and Bushell, A.: **The Th1/Th2 paradigm and the allograft response.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:688–693.

Zelenika, D., Adams, E., Humm, S., Lin, C.Y., Waldmann, H., and Cobbold, S.P.: **The role of $CD4^+$ T-cell subsets in determining transplantation rejection or tolerance.** *Immunol. Rev.* 2001, **182**:164–179.

14-29 La compatibilidad del MHC entre el donador y el receptor mejora el desenlace del trasplante

Opelz, G.: **Factors influencing long-term graft loss. The Collaborative Transplant Study.** *Transplant. Proc.* 2000, **32**:647–649.

Opelz, G., and Wujciak, T.: **The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study.** *N. Engl. J. Med.* 1994, **330**:816–819.

14-30 En los injertos con MHC idénticos, el rechazo es causado por péptidos de otros aloantígenos unidos a las moléculas del MHC del injerto

den Haan, J.M., Meadows, L.M., Wang, W., Pool, J., Blokland, E., Bishop, T.L., Reinhardus, C., Shabanowitz, J., Offringa, R., Hunt, D.F., *et al.*: **The minor histocompatibility antigen HA-1: a diallelic gene with a single amino acid polymorphism.** *Science* 1998, **279**:1054–1057.

Mutis, T., Gillespie, G., Schrama, E., Falkenburg, J.H., Moss, P., and Goulmy, E.: **Tetrameric HLA class I-minor histocompatibility antigen peptide complexes demonstrate minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with graft-versus-host disease.** *Nat. Med.* 1999, **5**:839–842.

14-31 Hay dos formas de presentar aloantígenos del trasplante a las células T del receptor

Benichou, G., Takizawa, P.A., Olson, C.A., McMillan, M., and Sercarz, E.E.: **Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection.** *J. Exp. Med.* 1992, **175**:305–308.

Carbone, F.R., Kurts, C., Bennett, S.R., Miller, J.F., and Heath, W.R.: **Cross-presentation: a general mechanism for CTL immunity and tolerance.** *Immunol. Today* 1998, **19**:368–373.

14-32 Los anticuerpos que reaccionan con el endotelio pueden producir rechazo hiperagudo del injerto

Kissmeyer Nielsen, F., Olsen, S., Petersen, V.P., and Fjeldborg, O.: **Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells.** *Lancet* 1966, **ii**:662–665.

Robson, S.C., Schulte am Esche, J., and Bach, F.H.: **Factors in xenograft rejection.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999, **875**:261–276.

Sharma, A., Okabe, J., Birch, P., McClellan, S.B., Martin, M.J., Platt, J.L., and Logan, J.S.: **Reduction in the level of Gal(α1,3)Gal in transgenic mice and pigs by the expression of an α(1,2)fucosyltransferase.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:7190–7195.

Williams, G.M., Hume, D.M., Hudson, R.P., Jr., Morris, P.J., Kano, K., and Milgrom, F.: **'Hyperacute' renal-homograft rejection in man.** *N. Engl. J. Med.* 1968, **279**:611–618.

14-33 El rechazo crónico de órganos es causado por la lesión vascular inflamatoria del injerto

Orosz, C.G., and Peletier, R.P.: **Chronic remodeling pathology in grafts.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:676–680.

Paul, L.C.: **Current knowledge of the pathogenesis of chronic allograft dysfunction.** *Transplant. Proc.* 1999, **31**:1793–1795.

Womer, K.L., Vella, J.P., and Sayegh, M.H.: **Chronic allograft dysfunction: mechanisms and new approaches to therapy.** *Semin. Nephrol.* 2000, **20**:126–147.

14-34 Diversos órganos son trasplantados en forma sistemática en medicina clínica

Murray, J.E.: **Human organ transplantation: background and consequences.** *Science* 1992, **256**:1411–1416.

14-35 Lo opuesto al rechazo del injerto es la enfermedad de injerto contra hospedador

Dazzi, F., and Goldman, J.: **Donor lymphocyte infusions.** *Curr. Opin. Hematol.* 1999, **6**:394–399.

Goulmy, E., Schipper, R., Pool, J., Blokland, E., Flakenburg, J.H., Vossen, J., Grathwohl, A., Vogelsang, G.B., van Houwelingen, H.C., and van Rood, J.J.: **Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.** *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**:281–285.

Murphy, W.J., and Blazar, B.R.: **New strategies for preventing graft-versus-host disease.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:509–515.

Porter, D.L., and Antin, J.H.: **The graft-versus-leukemia effects of allogeneic cell therapy.** *Annu. Rev. Med.* 1999, **50**:369–386.

Ruggeri, L., Capanni, M., Urbani, E., Perruccio, K., Shlomchik, W.D., Tosti, A., Posati, S., Rogaia, D., Frassoni, F., Aversa, F., *et al.*: **Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants.** *Science* 2002, **295**:2097–2100.

Shlomchik, W.D., Couzens, M.S., Tang, C.B., McNiff, J., Robert, M.E., Liu, J., Shlomchik, M.J., and Emerson, S.G.: **Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells.** *Science* 1999, **285**:412–415.

14-36 Las células T reguladoras intervienen en las respuestas inmunitarias alorreactivas

Joffre, O., and van Meerwijk, J.P.: **$CD4^+CD25^+$ regulatory T lymphocytes in bone marrow transplantation.** *Semin. Immunol.* 2006, **18**:128–135.

Li, J,, Liu, Z., Jiang, S., Coresini, R., Lederman, S., and Suciu-Foca, N.: **T suppressor lymphocytes inhibit NF-κB-mediated transcription of CD86 gene in APC.** *J. Immunol.* 1999, **163**:6386–6392.

Lu, L.F., Lind, E.F., Gondek, D.C., Bennett, K.A., Gleeson, M.W., Pino-Lagos, K., Scott, Z.A., Coyle, A.J., Reed, J.L., Van Snick, J., *et al.*: **Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance.** *Nature* 2006, **31**:997–1002.

14-37 El feto es un aloinjerto que es tolerado de forma repetida

Carosella, E.D., Rouas-Freiss, N., Paul, P., and Dausset, J.: **HLA-G: a tolerance molecule from the major histocompatibility complex.** *Immunol. Today* 1999, **20**:60–62.

Mellor, A.L., and Munn, D.H.: **Immunology at the maternal–fetal interface: lessons for T cell tolerance and suppression.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:367–391.

Munn, D.H., Zhou, M., Attwood, J.T., Bondarev, I., Conway, S.J., Marshall, B., Brown, C., and Mellor, A.L.: **Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism.** *Science* 1998, **281**:1191–1193.

Parham, P.: **Immunology: keeping mother at bay.** *Curr. Biol.* 1996, **6**:638–641.

Schust, D.J., Tortorella, D., and Ploegh, H.L.: **HLA-G and HLA-C at the feto-maternal interface: lessons learned from pathogenic viruses.** *Semin. Cancer Biol.* 1999, **9**:37–46.

Manipulación de la respuesta inmunitaria

15

La mayor parte de este libro se ha ocupado de los mecanismos mediante los cuales el sistema inmunitario protege a los seres humanos de forma eficaz contra las enfermedades. Sin embargo, en los tres capítulos previos se han presentado ejemplos de la eficacia de la inmunidad contra algunas infecciones importantes y se ha explicado de qué manera las respuestas inmunitarias inadecuadas pueden ocasionar alergias y enfermedades autoinmunitarias. También se han analizado los problemas que originan las respuestas inmunitarias a los tejidos injertados.

En este capítulo se abordarán los mecanismos mediante los cuales puede manipularse o controlarse el sistema inmunitario, tanto para suprimir las respuestas inmunitarias desfavorables en problemas como autoinmunidad, alergias y rechazo de injertos, como para estimular las respuestas inmunitarias que confieren protección. Durante mucho tiempo se ha considerado que podría ser posible utilizar los mecanismos potentes y específicos de la inmunidad adaptativa para destruir tumores, de manera que se analizará la situación actual del avance hacia esa meta. En la sección final del capítulo se abordan las estrategias de vacunación actuales y de qué manera un método más razonable para el diseño y el desarrollo de las vacunas promete mejorar su eficacia y ampliar su utilidad y sus aplicaciones.

Regulación extrínseca de las respuestas inmunitarias adversas

Si bien las respuestas inmunitarias adversas que se presentan en las enfermedades autoinmunitarias, en el rechazo de trasplante y en las alergias plantean problemas un poco diferentes, el objetivo terapéutico en todos los casos es suprimir la respuesta inmunitaria dañina y de esta manera evitar la lesión a los tejidos o las alteraciones en su función. Desde el punto de vista del tratamiento, la diferencia individual más importante entre el rechazo de aloinjerto por una parte y la alergia y la autoinmunidad por otra es que los aloinjertos representan una intervención quirúrgica deliberada en la que puede preverse la respuesta inmunitaria a ellos, en tanto que las respuestas autoinmunitarias y las alérgicas no se detectan hasta que ya están establecidas. El tratamiento eficaz de una respuesta inmunitaria documentada es mucho más difícil de lograr que prevenir una respuesta antes que haya tenido la posibilidad de presentarse, de manera que las enfermedades autoinmunitarias en general son más difíciles de controlar que una respuesta inmunitaria *de novo* a un aloinjerto. En el caso de las respuestas alérgicas, el mejor tratamiento es evitar el alergeno; sin embargo, esto no siempre es posible. La dificultad relativa de deprimir las respuestas inmunitarias establecidas se observa en modelos animales de autoinmunidad, en los cuales los tratamientos que pueden evitar la inducción de la condición patológica por lo general no logran detener la enfermedad establecida.

Casi todos los tratamientos estándar de los trastornos inmunológicos son de origen empírico y recurren a fármacos inmunosupresores identificados mediante la detección sistemática de un gran número de compuestos naturales y de compuestos sintéticos. Los fármacos estándar que en la actualidad se utilizan para deprimir el sistema inmunitario se dividen en tres categorías: en primer lugar, los antiinflamatorios potentes de la familia de los corticosteroides, como la prednisona; en segundo lugar, los fármacos citotóxicos como la azatioprina y la ciclofosfamida; y en tercer lugar, los derivados fúngicos y los bacterianos como la ciclosporina A, el tacrolimús (FK506 o la fujimicina) y la rapamicina (sirolimús), que inhiben las vías de señalización intracelular dentro de las células T. Estos fármacos tienen acciones muy amplias e inhiben las acciones protectoras del sistema inmunitario lo mismo que las nocivas. Por tanto, las infecciones oportunistas representan una complicación frecuente de la terapia farmacológica inmunosupresora.

En los últimos años se han introducido tratamientos más nuevos que se dirigen a componentes específicos de la respuesta inmunitaria nociva. Un enfoque muy investigado para evitar la inmunosupresión general es elegir como objetivo los aspectos de la respuesta inmunitaria que producen la lesión en los tejidos. Sin embargo, aun esta intervención terapéutica no está exenta de efectos secundarios, en virtud de que las células o las moléculas a las cuales están dirigidos estos tratamientos a menudo realizan funciones importantes en las respuestas inmunitarias normales contra las enfermedades infecciosas. Los anticuerpos en sí, en virtud de su delicada especificidad, ofrecen la posibilidad más inmediata de inhibir una parte concreta de una respuesta inmunitaria. En todo momento se están examinando métodos que en ediciones previas de esta obra se consideraban experimentales, como el tratamiento con anticuerpos monoclonales anticitocina, y que ahora son parte del ejercicio médico lo mismo que nuevos tratamientos “experimentales”. Estos últimos tratamientos incluyen elegir como objetivo células específicas, neutralizar los excesos locales de citocinas y de quimiocinas, y manipular la respuesta inmunitaria para mejorar los mecanismos reguladores naturales, como los que involucran a las células T reguladoras (T_{reg}).

15-1 Los corticosteroides son antiinflamatorios potentes que alteran la transcripción de muchos genes

Los corticosteroides son antiinflamatorios e inmunosupresores potentes que se utilizan ampliamente para atenuar los efectos nocivos de las respuestas inmunes de origen autoinmunitario o alérgico, así como las provocadas por trasplantes de órganos. Los **corticosteroides** son derivados farmacológicos de los miembros de la familia glucocorticoide de las hormonas esteroideas; uno de los más utilizados es la **prednisona**, que es un análogo sintético del cortisol. Éste ejerce su acción tanto a través de los receptores intracelulares de la superfamilia de receptores de esteroides como a través de los receptores unidos a membrana mal caracterizados que se expresan en casi todas las células del organismo. Después que se han unido a ligandos, los receptores intracelulares se unen de forma directa a sitios específicos en el DNA, alterando de esta manera la transcripción, o interaccionan con otros factores de transcripción, como el NFκB, para modular su función (fig. 15-1). El cortisol también tiene una acción directa sobre procesos celulares y desencadena una producción mucho más rápida de proteínas antiinflamatorias que la que se esperaría por la nueva transcripción génica.

Hasta 20% de los genes expresados en los leucocitos son regulados por los glucocorticoides, los cuales provocan o suprimen la transcripción de genes reactivos. Los efectos terapéuticos de los corticosteroides se deben a la exposición de los receptores de glucocorticoides a las concentraciones de ligando mucho más elevadas que las que normalmente se encontrarían en el organismo. Esto ocasiona respuestas acentuadas, las cuales tienen efectos tanto benéficos como tóxicos.

Dado el gran número de genes regulados por los corticosteroides y el hecho de que diferentes genes son regulados en diferentes tejidos, no es sorprendente que sean tan complejos los efectos del tratamiento con tales fármacos. Otro nivel de complejidad que se añade obedece a la variabilidad de los diferentes tejidos

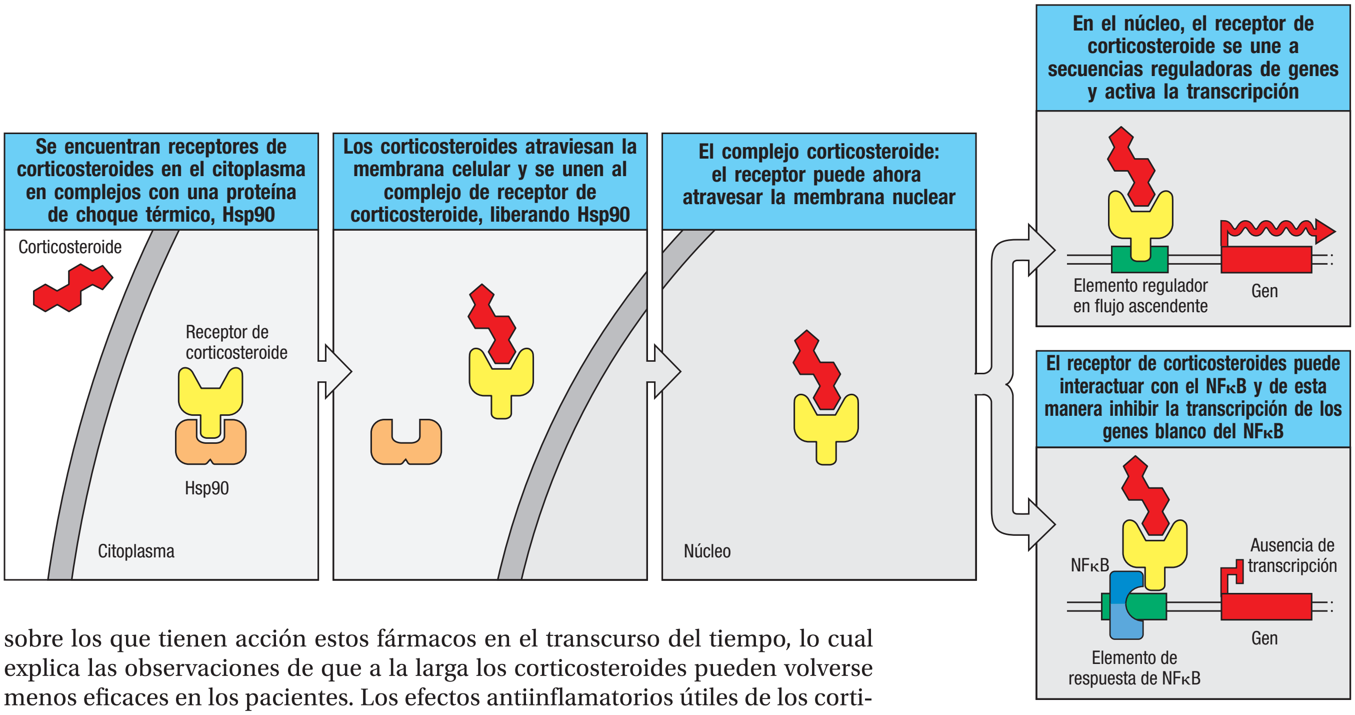

Se encuentran receptores de corticosteroides en el citoplasma en complejos con una proteína de choque térmico, Hsp90
Corticosteroide
Receptor de corticosteroide
Hsp90
Citoplasma
Los corticosteroides atraviesan la membrana celular y se unen al complejo de receptor de corticosteroide, liberando Hsp90
El complejo corticosteroide: el receptor puede ahora atravesar la membrana nuclear
Núcleo
En el núcleo, el receptor de corticosteroide se une a secuencias reguladoras de genes y activa la transcripción
Elemento regulador en flujo ascendente
Gen
El receptor de corticosteroides puede interactuar con el NFκB y de esta manera inhibir la transcripción de los genes blanco del NFκB
NFκB
Ausencia de transcripción
Gen
Elemento de respuesta de NFκB

Fig. 15-1. Mecanismo de acción de los esteroides. Los corticosteroides son moléculas liposolubles que entran en las células difundiéndose a través de la membrana plasmática y al unirse a los receptores localizados en el citosol. La fijación del corticosteroide a sus receptores desplaza las moléculas acompañantes, incluidas las proteínas de choque térmico, exponiendo la región del receptor donde se fija el DNA. El complejo corticosteroide: receptor puede actuar entrando en el núcleo y uniéndose a secuencias de DNA específicas en las regiones promotoras de los genes reactivos a los corticosteroides o al interactuar con otros factores de transcripción como el NFκB. Muchas de las acciones de los corticosteroides ocurren con rapidez y por tanto son mediadas por mecanismos no genéticos y a través de los receptores de membrana putativos.

sobre los que tienen acción estos fármacos en el transcurso del tiempo, lo cual explica las observaciones de que a la larga los corticosteroides pueden volverse menos eficaces en los pacientes. Los efectos antiinflamatorios útiles de los corticosteroides se resumen con brevedad en la figura 15-2; estos fármacos están dirigidos específicamente a funciones de monocitos y de macrófagos y reducen el número de células T CD4. Sin embargo, tienen muchos efectos adversos, entre ellos retención de líquidos, aumento de peso, diabetes, pérdida de minerales óseos y adelgazamiento de la piel. En la actualidad se están realizando grandes esfuerzos para identificar compuestos que tengan los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides pero que carezcan de sus efectos secundarios. El empleo terapéutico de corticosteroides implica mantener un equilibrio cuidadoso entre ayudar al paciente reduciendo las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad y ocasionar daño por los efectos secundarios tóxicos. Por esta razón, los corticosteroides que se utilizan en los receptores de trasplantes y para tratar las enfermedades autoinmunitarias inflamatorias y las alérgicas suelen administrarse en combinación con otros fármacos para tratar de mantener la dosis y los efectos tóxicos en un mínimo. En el tratamiento de la autoinmunidad y del rechazo de aloinjertos, los corticosteroides suelen combinarse con fármacos inmunosupresores citotóxicos; sin embargo, plantean sus propios problemas.

15-2 Los fármacos citotóxicos producen inmunosupresión al destruir las células en fase de división y conllevan efectos secundarios importantes

Los tres fármacos citotóxicos que se utilizan con mayor frecuencia como inmunosupresores son la **azatioprina**, la **ciclofosfamida** y el **micofenolato**. Estos fármacos interfieren en la síntesis de DNA y su principal acción farmacológica es ejercida sobre los tejidos en los cuales las células se dividen de manera continua. Fueron desarrollados originalmente para tratar el cáncer y tras observaciones de que eran citotóxicos para los linfocitos en fase de división, también resultaron inmunosupresores. La azatioprina interfiere en la estimulación concomitante del CD28, lo que provoca la generación de una señal apoptósica a través del bloqueo de una molécula de señalización decisiva, la pequeña GTPasa Rac1. El empleo de estos compuestos es limitado por una gama de efectos tóxicos sobre los tejidos en los cuales las células se dividen, como la piel, la mucosa intestinal y la médula ósea. Entre los efectos se encuentran disminución en la función inmunitaria, anemia, leucopenia, trombocitopenia, lesión al epitelio intestinal, calvicie y muerte o lesión fetal. A causa de su toxicidad, estos fármacos se utilizan a dosis elevadas

Tratamiento con corticosteroides	
Efecto sobre	**Efectos fisiológicos**
↓ IL-1, TNF-α, GM-CSF IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflamación causada por citocinas
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipasa A_2 ↓ Ciclooxigenasa de tipo 2 ↑ Anexina-1	↓ Prostaglandinas ↓ Leucotrienos
↓ Moléculas de adhesión	Migración reducida de leucocitos desde los vasos
↑ Endonucleasas	Inducción de la apoptosis en linfocitos y en eosinófilos

Fig. 15-2. Efectos antiinflamatorios del tratamiento con corticosteroides. Los corticosteroides regulan la expresión de muchos genes, con un efecto antiinflamatorio neto. En primer lugar, reducen la producción de mediadores de la inflamación, entre los que se incluyen las citocinas, las prostaglandinas y el óxido nítrico. En segundo lugar, inhiben la migración de células inflamatorias a sitios de inflamación al inhibir la expresión de las moléculas de adhesión. En tercer lugar, los corticosteroides favorecen la apoptosis de los leucocitos y de los linfocitos. Los niveles de complejidad se ilustran por las acciones de la anexina-1 (originalmente identificada como un factor inducido por los corticosteroides y denominada lipocortina); en la actualidad se ha demostrado que participa en todos los efectos de los corticosteroides enlistados en el lado derecho del cuadro.

sólo cuando el objetivo es eliminar todos los linfocitos en fase de división y en estos casos los pacientes tratados necesitan trasplante de médula ósea subsiguiente para restablecer sus funciones hematopoyéticas. Se emplean a dosis más bajas y en combinación con otros fármacos, como los corticosteroides, para tratar las respuestas inmunitarias adversas.

La azatioprina se convierte *in vivo* en el análogo de purina 6-tioguanina (6-TG), la cual a su vez es metabolizada para convertirse en ácido 6-tioinosínico. Éste compite con el monofosfato de inosina, bloqueando de esta manera la síntesis *de novo* de monofosfato de adenosina y de monofosfato de guanosina e inhibiendo por tanto la síntesis de DNA. La 6-TG también se incorpora en el DNA en vez de la guanina y el cáncer cutáneo, que es un efecto secundario a largo plazo, en los pacientes tratados con azatioprina es explicable por el hecho de que la acumulación de 6-TG en el DNA de los pacientes confiere una mayor probabilidad de mutación tras la exposición a la radiación ultravioleta presente en la luz solar. El mofetil de micofenolato, el fármaco más reciente en la familia de los inmunosupresores citotóxicos, funciona de una manera similar a la azatioprina. Es metabolizado para convertirse en ácido micofenólico, el cual es un inhibidor de la enzima deshidrogenasa de monofosfato de inosina. Esto bloquea la síntesis *de novo* del monofosfato de guanosina.

La azatioprina y el micofenolato son menos tóxicos que la ciclofosfamida, la cual es metabolizada para convertirse en mostaza de fosforamida, que produce alquilación del DNA. La ciclofosfamida es un miembro de la familia de compuestos de la mostaza nitrogenada que al principio se desarrollaron como armas químicas. Con estos antecedentes viene una gama de efectos muy tóxicos entre los que se incluyen inflamación y hemorragia de la vejiga, conocida como cistitis hemorrágica, al igual que la inducción de neoplasias vesicales.

15-3 La ciclosporina A, el tacrolimús (FK506) y la rapamicina (sirolimús) son agentes inmunosupresores potentes que interfieren en la señalización de las células T

Se dispone de alternativas relativamente no tóxicas a los fármacos citotóxicos que se utilizan como inmunosupresores. La detección sistemática de productos bacterianos y fúngicos ha proporcionado muchos medicamentos importantes, como los tres fármacos inmunosupresores **ciclosporina A**, **tacrolimús** (antes conocido como **FK506**) y **rapamicina** (también conocida como **sirolimús**), los cuales en la actualidad se utilizan en gran medida para tratar a los receptores de trasplantes. La ciclosporina A es un decapéptido cíclico derivado de un hongo del suelo, *Tolypocladium inflatum*, procedente de Noruega. El tacrolimús es un compuesto macrólido derivado de la bacteria filamentosa *Streptomyces tsukabaensis,* que se encuentra en Japón; los macrólidos son compuestos que contienen un anillo de lactona de múltiples miembros al cual se adhieren uno o más desoxiazúcares. La rapamicina, otro macrólido de *Streptomyces* se ha convertido en parte importante de la prevención del rechazo de trasplantes; la rapamicina también deriva de *Streptomyces hygroscopicus,* que se encuentra en las Islas Orientales ("Rapa Nui" en polinesio, de ahí el nombre del fármaco). Los tres compuestos ejercen sus efectos farmacológicos al unirse a miembros de una familia de proteínas intracelulares conocidas como **inmunofilinas**, formando complejos que interfieren en vías de señalización importantes para la expansión clonal de los linfocitos.

La ciclosporina A y el tacrolimús bloquean la proliferación de las células T al inhibir la actividad de fosfatasa de una enzima activada por Ca^{2+} denominada **calcineurina** y son eficaces a concentraciones nanomolares. Su mecanismo de acción, que se describe con mayor detalle en la siguiente sección, reveló la participación de la calcineurina en la transmisión de señales desde el receptor de la célula T hasta el núcleo (véase la sección 6-15). Los dos fármacos reducen la expresión de varios genes de citocinas cuya actividad por lo general es inducida con la activación de las células T (fig. 15-3). Estos incluyen la interleucina (IL)-2, que es un factor de crecimiento importante para las células T (véase la sección 8-13). La ciclosporina A y el tacrolimús inhiben la proliferación de las células T en respuesta a antígenos específicos o a células alogénicas que se utilizan en gran medida en la práctica médica para prevenir el rechazo de los aloinjertos de órganos. Si bien los

Efectos inmunitarios de la ciclosporina A y el tacrolimús

Tipo de célula	Efectos
Célula T	Expresión reducida de IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TMF-α Proliferación reducida tras la disminución en la producción de IL-2 Disminución en la exocitosis dependiente de Ca^{2+} de las esterasas de serina relacionadas con gránulos Inhibición de la apoptosis impulsada por antígeno
Célula B	Inhibición de la proliferación secundaria a una menor producción de citocina por las células T Inhibición de la proliferación consecutiva a la ligadura de inmunoglobulina de superficie Inducción de la apoptosis después de la activación de células T
Granulocito	Disminución de la exocitosis dependiente de Ca^{2+} de esterasas de serina relacionadas con gránulos

Fig. 15-3. La ciclosporina A y el tacrolimús inhiben las respuestas de los linfocitos y algunas de los granulocitos.

principales efectos inmunosupresores de los dos fármacos probablemente son resultado de la inhibición de la proliferación de células T, también ejercen su acción en otras células que tienen una gran variedad de efectos inmunitarios (fig. 15-3), algunos de los cuales podrían resultar ser de importancia farmacológica.

La ciclosporina A y el tacrolimús son eficaces, pero no están exentos de problemas. En primer lugar, al igual que con los fármacos citotóxicos, afectan todas las respuestas inmunitarias de una manera indiscriminada. La única forma de controlar su acción inmunosupresora es variando la dosis; al momento de la aplicación de un injerto, se necesitan dosis elevadas pero, una vez establecido, se puede disminuir la dosis para permitir respuestas inmunitarias de protección útiles y a la vez mantener una depresión adecuada de la respuesta residual al tejido injertado. Esto representa un equilibrio difícil que no siempre se logra. Asimismo, si bien las células T son muy sensibles a las acciones de estos fármacos, sus blancos moleculares se encuentran en otros tipos de células y por tanto dichos medicamentos tienen efectos sobre muchos otros tejidos. Por ejemplo, tanto la ciclosporina A como el tacrolimús son tóxicos para los riñones y otros órganos. Por último, el tratamiento con estos fármacos es costoso en virtud de que son productos naturales complejos que deben administrarse por periodos prolongados. En consecuencia, son posibles las mejoras de estos compuestos y se están investigando análogos más eficientes y menos costosos. No obstante, en la actualidad constituyen los fármacos de elección en los trasplantes clínicos y también se están examinando en diversas enfermedades autoinmunitarias, sobre todo las que, al igual que el rechazo de injertos, son mediadas por las células T.

15-4 Los fármacos inmunosupresores son sondas útiles para identificar vías de señalización intracelular en los linfocitos

Ahora se comprende relativamente bien el mecanismo de acción de la ciclosporina A y del tacrolimús. Cada uno de ellos se une a un grupo diferente de inmunofilinas: la ciclosporina A a las ciclofilinas en tanto que el tacrolimús a las proteínas fijadoras de FK (FKBP). Estas inmunofilinas son isomerasas *cis-trans* de peptidilprolil pero su actividad de isomerasa no parece ser importante para la actividad inmunosupresora de los fármacos que se unen a ellas. En cambio, los complejos inmunofilina:fármaco se unen e inhiben la fosfatasa de serina-treonina calcineurina activada por Ca^{2+}. La calcineurina es activada en las células T cuando las concentraciones intracelulares del ion calcio aumentan después de la unión al receptor de célula T; tras la activación, desfosforila los factores de transcripción de la familia NFAT en el citoplasma, permitiéndoles su migración al núcleo, donde forman complejos con compañeros nucleares, incluido el factor de transcripción AP-1, e inducen a la transcripción de genes que incluyen a los de IL-2, del ligando de CD40 y del ligando de Fas (fig. 15-4), todos los cuales son necesarios para una función inmunitaria apropiada. Esta vía es inhibida por la ciclosporina

A y el tacrolimús, lo que de esta manera inhibe la expansión clonal de las células T activadas. La calcineurina se encuentra en otros linfocitos además de las células T pero en concentraciones más elevadas; en consecuencia, las células T son muy susceptibles a los efectos inhibidores de estos fármacos.

La rapamicina tiene un mecanismo de acción diferente al de la ciclosporina A o al del tacrolimús. Al igual que este último, se une a las inmunofilinas de la familia FKBP. Sin embargo, el complejo rapamicina:inmunofilina no tiene ningún efecto sobre la actividad de la calcineurina, sino más bien inhibe a una cinasa de serina/treonina conocida como mTOR (blanco de la rapamicina en los mamíferos), la cual interviene en la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-cinasa)/Akt (proteincinasa B) (véase la sección 6-19). El bloqueo de esta vía tiene un efecto espectacular sobre la proliferación de las células T. Detiene las

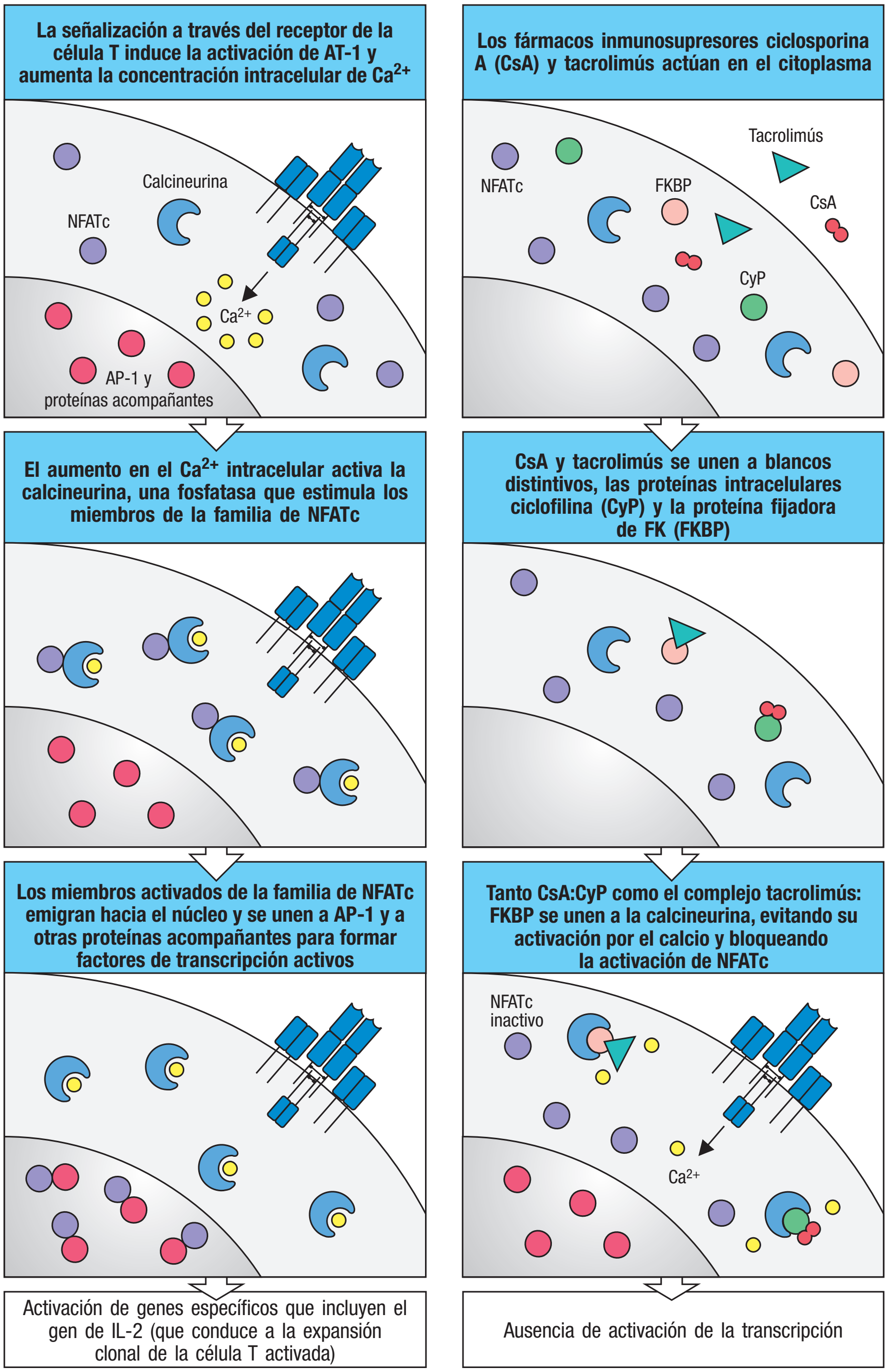

La señalización a través del receptor de la célula T induce la activación de AT-1 y aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+}
Calcineurina
NFATc
Ca^{2+}
AP-1 y proteínas acompañantes
El aumento en el Ca^{2+} intracelular activa la calcineurina, una fosfatasa que estimula los miembros de la familia de NFATc
Los miembros activados de la familia de NFATc emigran hacia el núcleo y se unen a AP-1 y a otras proteínas acompañantes para formar factores de transcripción activos
Activación de genes específicos que incluyen el gen de IL-2 (que conduce a la expansión clonal de la célula T activada)
Los fármacos inmunosupresores ciclosporina A (CsA) y tacrolimús actúan en el citoplasma
Tacrolimús
NFATc
FKBP
CsA
CyP
CsA y tacrolimús se unen a blancos distintivos, las proteínas intracelulares ciclofilina (CyP) y la proteína fijadora de FK (FKBP)
Tanto CsA:CyP como el complejo tacrolimús: FKBP se unen a la calcineurina, evitando su activación por el calcio y bloqueando la activación de NFATc
NFATc inactivo
Ca^{2+}
Ausencia de activación de la transcripción

Fig. 15-4. La ciclosporina A y el tacrolimús inhiben la activación de las células T al interferir con la fosfatasa específica de serina-treonina calcineurina. La señalización a través de las tirosincinasas relacionadas con el receptor de célula T provocan la activación y un aumento de la síntesis del factor de transcripción AP-1 y de otras proteínas acompañantes, a la vez que aumenta la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma (paneles de la izquierda). El Ca^{2+} se une a la calcineurina y de esta manera la activa para desfosforilar la forma citoplásmica de miembros de la familia de los factores nucleares de células T activadas (NFATc). Una vez desfosforilados, los miembros activos de la familia NFATc se desplazan al núcleo para formar un complejo con AP-1 y otras proteínas acompañantes; los complejos NFATc:AP-1 pueden entonces inducir a la transcripción de genes necesarios para la activación de células T, incluido el gen que codifica la IL-2. Cuando se dispone de ciclosporina A (CsA) o tacrolimús, forman complejos con sus dianas de inmunofilina, ciclofilina (CyP) y proteína fijadora de FK (FKBP), respectivamente (paneles de la derecha). El complejo de ciclofilina con ciclosporina A puede unirse a la calcineurina y bloquear su capacidad para activar miembros de la familia de NFATc. El complejo de tacrolimús con FKBP se une a la calcineurina en el mismo sitio, bloqueando también su actividad.

células en la fase G_1 del ciclo celular, las cuales mueren por apoptosis. El fármaco también inhibe la proliferación de linfocitos impulsada por factores de crecimiento como IL-2, IL-4 e IL-6. Es interesante que la rapamicina incremente el número de células T reguladoras, tal vez porque éstas utilizan diferentes vías de señalización a las de las células T efectoras.

15-5 Se han utilizado anticuerpos contra moléculas de superficie celular para eliminar subgrupos de linfocitos específicos o inhibir la función celular

Los fármacos citotóxicos afectan de manera indiscriminada todos los tipos de linfocitos activados y cualesquiera otras células en fase de división. La ciclosporina A, el tacrolimús y la rapamicina son más selectivos pero de todas maneras inhiben la mayoría de las respuestas inmunitarias adaptativas. Por otra parte, los anticuerpos pueden interferir en las respuestas inmunitarias de una manera no tóxica y mucho más específica. El potencial de los anticuerpos para la eliminación de los linfocitos no deseados se demuestra mediante la **globulina antilinfocítica**, un preparado de inmunoglobulina a partir de caballos inmunizados con linfocitos humanos, que se han utilizado durante muchos años para tratar los episodios de rechazo agudo de injerto. Sin embargo, la globulina antilinfocítica no distingue entre los linfocitos útiles y los que intervienen en las respuestas no deseables. La inmunoglobulina de caballo también es muy antigénica en el ser humano y las dosis elevadas que se utilizan en el tratamiento suelen ir seguidas de la aparición de enfermedad por el suero, causada por la formación de complejos inmunitarios entre la inmunoglobulina del caballo y anticuerpos de inmunoglobulina humana anticaballo (véase la sección 13-18).

Enfermedad sérica inducida por fármacos (enfermedad del suero)

No obstante, las globulinas antilinfocíticas todavía se utilizan para tratar el rechazo agudo y han motivado la búsqueda de anticuerpos monoclonales (Apéndice 1, sección A-12) que lograrían efectos dirigidos con mayor especificidad. Uno de estos anticuerpos es Campath-1H (conocido como alemtuzumab), el cual se dirige a la proteína de superficie celular CD52 expresada por la mayoría de los linfocitos. Tiene acciones similares contra la globulina antilinfocítica, ocasionando linfopenia crónica y se utiliza como una alternativa en algunas situaciones clínicas.

Los anticuerpos monoclonales inmunosupresores ejercen su acción mediante uno de dos mecanismos generales. Algunos, como Campath-IH, inducen la destrucción de linfocitos *in vivo* y se les conoce como **anticuerpos reductores**, en tanto que otros **son no reductores** y actúan mediante el bloqueo de la función de su blanco proteínica sin destruir la célula que la porta. Los anticuerpos IgG monoclonales que producen agotamiento de linfocitos dirigen estas células a los macrófagos y a los linfocitos citolíticos, los cuales portan receptores de Fc y destruyen los linfocitos mediante fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), respectivamente. La lisis mediada por complemento también constituye una parte importante en la destrucción de los linfocitos. Se están examinando muchos anticuerpos para determinar su capacidad de inhibir el rechazo del aloinjerto y modificar la expresión de la enfermedad autoinmunitaria. Se analizan algunos de estos ejemplos después de describir las medidas que se toman en la actualidad para producir anticuerpos monoclonales para fines terapéuticos en el ser humano.

15-6 Los anticuerpos pueden modificarse mediante técnicas de ingeniería para reducir su inmunogenicidad en el ser humano

El principal impedimento para el tratamiento con anticuerpos monoclonales en los humanos es que sus anticuerpos se elaboran con mayor facilidad mediante el empleo de células de ratón (véase el Apéndice I; sección A-12) y el ser humano desarrolla con rapidez respuestas de anticuerpo a anticuerpos de ratón. Esto no sólo bloquea las acciones de los anticuerpos de ratón sino que también provoca reacciones alérgicas y si se continúa el tratamiento puede ocasionar anafilaxia (véase la sección 13-11). Una vez que esto ocurre, se descarta el tratamiento futuro con cualquier anticuerpo monoclonal de ratón. Este problema, en principio, puede evitarse si se elaboran anticuerpos que no sean reconocidos como extra-

Anafilaxia sistémica aguda

ños por el sistema inmunitario humano y se están explorando tres estrategias para su elaboración. Un método radica en clonar las regiones V humanas en una biblioteca de representación de fago y seleccionar la fijación a células humanas, según se describe en el apéndice I (véase la sección A-3). De esta manera, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales que sean por completo de origen humano. En segundo lugar, ratones que carecen de genes de inmunoglobulina endógenos pueden volverse transgénicos (véase el Apéndice I, sección A-46) para los loci de cadena pesada y de cadena ligera de inmunoglobulina humana mediante el empleo de cromosomas artificiales de levaduras. Las células B de estos ratones, a veces conocidos como ratones humanizados, tienen receptores codificados por genes de inmunoglobulina pero no toleran la mayoría de las proteínas humanas. En estos roedores, es posible inducir a la producción de anticuerpos monoclonales humanos contra epítopos presentes en células o proteínas humanas.

Por último, se pueden injertar las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de un anticuerpo monoclonal de ratón, el cual forma lazos fijadores de antígenos, en la estructura de una molécula de inmunoglobulina humana, un proceso conocido como **humanización**. Dado que la especificidad de unión al antígeno es determinada por la estructura de las CDR (véase el capítulo 3) y en virtud de que las estructuras globales de los anticuerpos de ratón y de humanos son tan similares, este método produce un anticuerpo monoclonal que es antigénicamente idéntico a la inmunoglobulina humana pero que se une al mismo antígeno que el anticuerpo monoclonal de ratón a partir del cual se derivaron las secuencias de las CDR. Si bien estos anticuerpos recombinantes son mucho menos inmunógenos en el ser humano que los anticuerpos monoclonales de ratón progenitor, ahora resulta evidente que estos anticuerpos "quiméricos" de todas maneras pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, se están desarrollando anticuerpos completamente humanos contra muchos antígenos elegidos como objetivo a fin de soslayar este problema, a menudo después de que se ha demostrado que el equivalente quimérico tiene eficacia terapéutica.

15-7 Se pueden utilizar anticuerpos monoclonales para prevenir el rechazo de aloinjertos

En la actualidad se emplean o se investigan anticuerpos específicos para diversos blancos fisiológicos, con el objeto de prevenir el rechazo de órganos trasplantados mediante la inhibición del inicio de respuestas inflamatorias y citotóxicas nocivas. Por ejemplo, se ha utilizado con eficacia el anticuerpo Campath-IH tanto en los trasplantes de órganos sólidos como en los de médula ósea.

La eliminación de células T maduras de médula ósea de donador antes de la infusión en un receptor es muy eficaz para reducir la frecuencia de la enfermedad de injerto contra hospedador (véase la sección 14-35). En esta enfermedad, las células T de la médula ósea donada reconocen al receptor como extraño y establecen una alorreacción nociva contra ellos, ocasionando exantemas, diarrea y hepatitis, que a menudo son fatales. Antes se pensaba que la eliminación de las células T maduras donadas podría no tener tantas ventajas cuando se aplica un injerto de médula ósea como tratamiento de la leucemia, en virtud de que podría perderse la acción antileucémica de las células T donadas, pero se ha demostrado que éste no es el caso cuando se utiliza el anticuerpo Campath-IH. El uso de éste también está autorizado en el tratamiento de determinadas leucemias y puede emplearse como tratamiento por sí mismo antes de considerar el trasplante de médula ósea.

Enfermedad de injerto contra hospedador

Se han utilizado anticuerpos más específicos para tratar episodios de rechazo de injerto que ocurren después del trasplante. El anticuerpo OKT3 está orientado al complejo CD3 y desencadena inmunosupresión de células T al inhibir la señalización a través de los receptores de célula T. Se ha empleado clínicamente en el trasplante de órganos sólidos pero a menudo se acompaña de una estimulación adversa de la liberación de citocinas por lo que está disminuyendo su empleo. La liberación de citocinas guarda relación con una región intacta de Fc que cuando experimenta mutación (como en el anticuerpo denominado OKT3γ1 [Ala-Ala]) ya no produce este efecto secundario tan peligroso. Este último anticuerpo retiene la región fijadora de antígeno del OKT3, pero los aminoácidos de las posiciones 234 y 235 de la región Fc de la

IgG1 humana se han sustituido por residuos de alanina, evitando así las interacciones que provocan la liberación de citocinas (véase la sección 15-11).

Asimismo, los anticuerpos monoclonales contra otros blancos moleculares han tenido cierto éxito en la prevención del rechazo de injertos en animales. Determinados anticuerpos anti-CD4 no reductores, cuando son administrados por un periodo breve durante la primera exposición al tejido infectado, inducen un estado de tolerancia a los antígenos del injerto en el receptor (fig. 15-5). Este estado tolerante es un ejemplo de la regulación inmunitaria mediada por las células T reguladoras descritas en el apartado 14-7. Los linfocitos desencadenantes de tolerancia son las células T_{reg} CD4 CD25, aunque otros subgrupos de células T reguladoras pueden tener efectos similares. La tolerancia es específica; por consiguiente, animales de la cepa A que son tolerantes a la cepa B rechazan de todas formas injertos de la cepa C. Esta tolerancia también es "infecciosa" (una población de células T indiferenciadas expuesta a aloinjertos en la presencia de células T reguladoras específicas para este aloinjerto adquieren tolerancia a los antígenos del aloinjerto). Hasta el momento no se sabe con exactitud de qué manera los anticuerpos anti-CD4 inducen a las células T reguladoras.

Un enfoque diferente para inhibir el rechazo de aloinjertos es bloquear las señales coestimuladoras necesarias para activar las células T que reconocen antígenos donados. Las moléculas coestimuladoras B7.1 y B7.2 se encuentran en la superficie de células especializadas presentadoras de antígeno, como son las células dendríticas, y las dos se unen al receptor CD28 y a su homólogo CTLA-4 en las células T CD4 y en algunas células T CD8 (véase la sección 8-14). En los estudios sobre el rechazo de injertos en animales, la proteína recombinante soluble

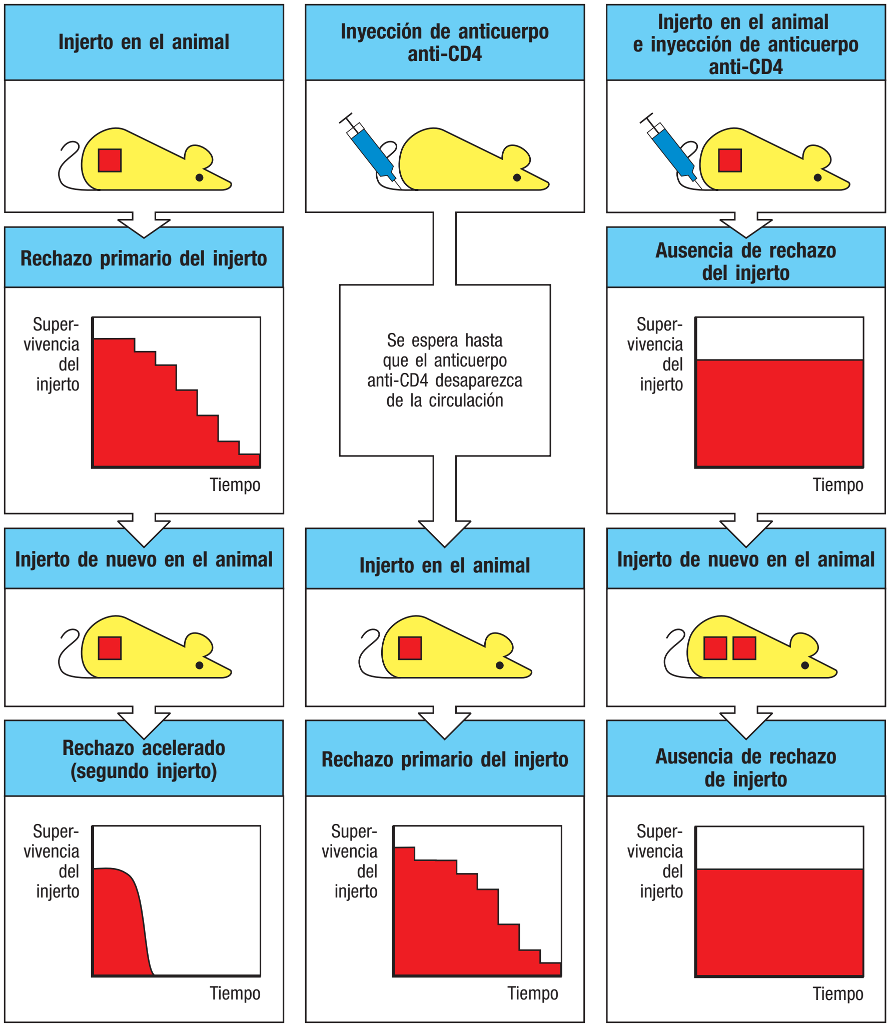

Injerto en el animal
Inyección de anticuerpo anti-CD4
Injerto en el animal e inyección de anticuerpo anti-CD4
Rechazo primario del injerto
Supervivencia del injerto
Tiempo
Se espera hasta que el anticuerpo anti-CD4 desaparezca de la circulación
Ausencia de rechazo del injerto
Supervivencia del injerto
Tiempo
Injerto de nuevo en el animal
Injerto en el animal
Injerto de nuevo en el animal
Rechazo acelerado (segundo injerto)
Supervivencia del injerto
Tiempo
Rechazo primario del injerto
Supervivencia del injerto
Tiempo
Ausencia de rechazo de injerto
Supervivencia del injerto
Tiempo

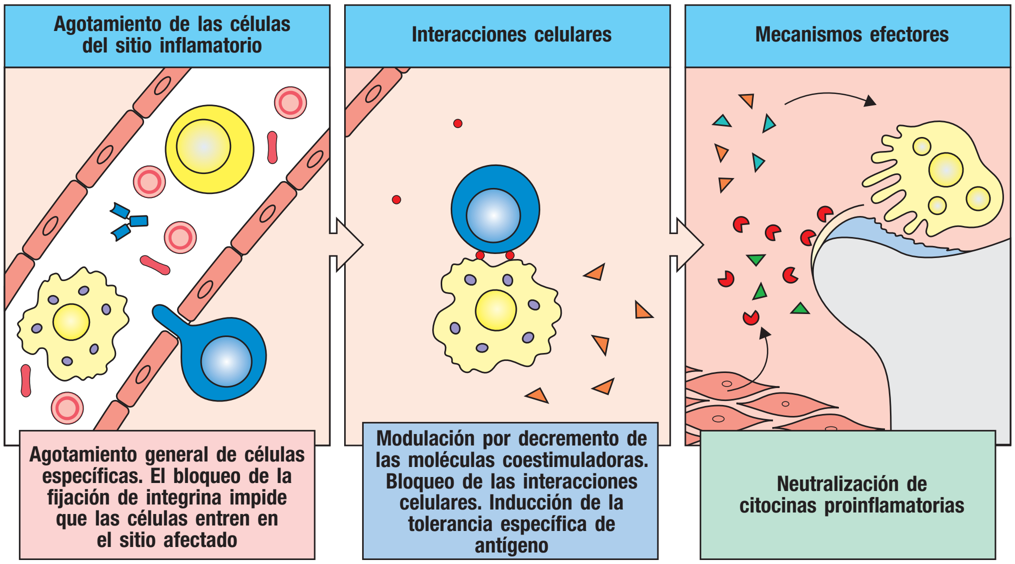
Fig. 15-5. Un tejido injertado con anticuerpos anti-CD4 puede inducir tolerancia específica. Los ratones a los que se injerta tejido de un ratón genéticamente diferente lo rechazan. Una vez sensibilizados para responder al antígeno presente en el injerto, rechazan un injerto subsiguiente de tejido idéntico con más rapidez (panel de la izquierda). Los ratones inyectados sólo con anticuerpos anti-CD4 pueden recuperar la competencia inmunitaria cuando el anticuerpo desaparece de la circulación, según se muestra por un rechazo primario normal del tejido injertado (paneles centrales). Sin embargo, cuando se injerta el tejido y se administra anticuerpo anti-CD4 al mismo tiempo, la respuesta de rechazo primaria se inhibe de forma notoria (paneles de la derecha). Un tejido idéntico injertado más tarde en ausencia de anticuerpos anti-CD4 no es rechazado, lo que muestra que el animal se ha vuelto tolerante al antígeno del injerto. Esta tolerancia puede transferirse con las células T a los aceptores no sensibilizados de injertos (no se muestra).

CTLA-4-Ig, que se une con firmeza a las moléculas de B7 y por tanto evita su interacción con los receptores coestimuladores en las células T, ha permitido la supervivencia a largo plazo de determinados tejidos injertados, supuestamente al suprimir la activación de las células T. La CTLA-4-Ig consta de CTLA-4 fusionada a la porción Fc de la inmunoglobulina humana.

Un anticuerpo monoclonal humanizado contra el ligando CD40 de la molécula coestimuladora, que se encuentra en la superficie de las células T, fue aún más eficaz en un modelo de rechazo de trasplantes de riñón en primates (véase la sección 8-14). El ligando de CD40 se une a CD40, expresado en células dendríticas y en las endoteliales, estimulándolas para secretar citocinas como IL-6, IL-8 e IL-12. Se desconoce el mecanismo del efecto inmunosupresor del anticuerpo antiligando de CD40, pero es muy probable que sea consecuencia del bloqueo de la activación de las células dendríticas por las células T auxiliares que reconocen antígenos donados. Sólo se han realizado estudios preliminares sobre el empleo de anticuerpos antiligando de CD40 en el ser humano. Un anticuerpo estuvo relacionado con complicaciones tromboembólicas y se retiró del comercio; se administró un anticuerpo antiligando de CD40 diferente a los pacientes con lupus eritematoso diseminado (SLE), una enfermedad autoinmunitaria, sin que ocurriesen complicaciones significativas pero también con escasos indicios de eficacia.

15-8 Se pueden utilizar agentes biológicos para aliviar y suprimir las enfermedades autoinmunitarias

A continuación se analizan algunos métodos para tratar otra respuesta inmunitaria desfavorable: la autoinmunidad. La enfermedad autoinmunitaria sólo se detecta una vez que la respuesta autoinmunitaria ha producido lesiones en los tejidos o ha alterado funciones específicas. Hay tres métodos principales para su tratamiento, de los cuales sólo dos implican la manipulación del sistema inmunitario. En primer lugar, el tratamiento antiinflamatorio puede reducir la lesión de los tejidos ocasionada por una respuesta autoinmunitaria inflamatoria; en segundo lugar, el tratamiento puede dirigirse a modificar y reducir la respuesta autoinmunitaria (lo que se incluye en el amplio término "**tratamiento inmunomodulador**"); en tercer lugar, el tratamiento puede dirigirse de forma específica a compensar la función fisiológica deteriorada. Un ejemplo de este tercer enfoque, no inmunológico, es el empleo de insulina inyectada para tratar la diabetes, la cual es inducida por el ataque autoinmunitario a las células β del páncreas, ocasionando la pérdida de la secreción fisiológica de insulina. En la figura 15-6 se ilustran los posibles blancos terapéuticos en una respuesta autoinmunitaria.



Agotamiento de las células del sitio inflamatorio
Interacciones celulares
Mecanismos efectores
Agotamiento general de células específicas. El bloqueo de la fijación de integrina impide que las células entren en el sitio afectado
Modulación por decremento de las moléculas coestimuladoras. Bloqueo de las interacciones celulares. Inducción de la tolerancia específica de antígeno
Neutralización de citocinas proinflamatorias

Fig. 15-6. Blancos potenciales de las estrategias de intervención inmunitaria.

La primera línea de tratamiento antiinflamatorio en las enfermedades autoinmunitarias por lo general es la terapia farmacológica. La secuencia típica radica en utilizar medicamentos antiinflamatorios, como el ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos y en ocasiones corticosteroides a dosis bajas en pacientes con enfermedad leve. En casos más graves, se combina el tratamiento inmunosupresor y antiinflamatorio con corticosteroides a dosis más altas, a menudo combinados con uno de los fármacos citotóxicos descritos en la sección 15-2. Además, se dispone de una nueva clase de tratamiento denominado **tratamiento biológico**. Este término designa tratamientos que comprenden proteínas naturales como anticuerpos y citocinas o fragmentos de proteínas o péptidos sintéticos. También abarca el empleo de globulina antilinfocítica y de anticuerpos para inhibir los linfocitos autorreactivos, lo mismo que el uso de células enteras, como la transferencia de células T adoptivas en la inmunoterapia del cáncer. El tratamiento biológico se ha convertido en una parte del tratamiento antiinflamatorio de determinadas enfermedades autoinmunitarias, en concreto, los tratamientos cuyo objetivo es la neutralización de los efectos de la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF)-α, aspecto que se abordará en primera instancia.

Se ha observado que los anticuerpos anti-TNF-α inducen remisiones notables en la artritis reumatoide (fig. 15-7) y reducen la inflamación de los tejidos en la enfermedad de Crohn, una enteropatía inflamatoria (véase la sección 13-21). Se dispone en la práctica de dos medios documentados para antagonizar el TNF-α. El primero es el empleo de anticuerpos monoclonales humanizados o por completo humanos, como infliximab y adalimumab, respectivamente, que se unen al TNF-α y bloquean su actividad. El segundo es el empleo de una proteína de fusión del receptor de TNF (TNFR) humano recombinante p75-Fc denominada etanercept, que se une al TNF-α, neutralizando de esta manera su actividad. Estos agentes biológicos son antiinflamatorios muy potentes y el número de enfermedades en las cuales se ha demostrado su eficacia aumenta a medida que se realizan más ensayos clínicos. Además de la artritis reumatoide, las enfermedades reumáticas espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis crónica juvenil responden bien al bloqueo del TNF-α y este tratamiento en la actualidad es un procedimiento sistemático en muchas de estos padecimientos. De hecho, se ha tratado a más de un millón de personas con anti-TNF-α en todo el mundo. Sin embargo, en medicina, la mayoría de los tratamientos que tienen efectos potentes también conllevan el riesgo de efectos secundarios importantes. Con el bloqueo del TNF-α hay un riesgo leve pero mayor de que los pacientes presenten infecciones importantes, incluida la tuberculosis. Esto es una ilustración excelente de la participación del TNF-α en la defensa del hospedador contra la tuberculosis, según se hace notar en la sección 12-17. El tratamiento anti-TNF-α no ha dado resultado en todas las enfermedades. El bloqueo de dicho factor en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE, el modelo de esclerosis múltiple en el ratón) trajo consigo el alivio de la enfermedad, pero en los pacientes con esclerosis múltiple tratados con anti-TNF-α las recaídas se volvieron más frecuentes, tal vez a causa de un incremento en la activación de las células T. Esto ilustra las posibles desventajas de emplear modelos animales para idear tratamientos para las enfermedades humanas (véase también la sección 15-13).

Artritis reumatoide

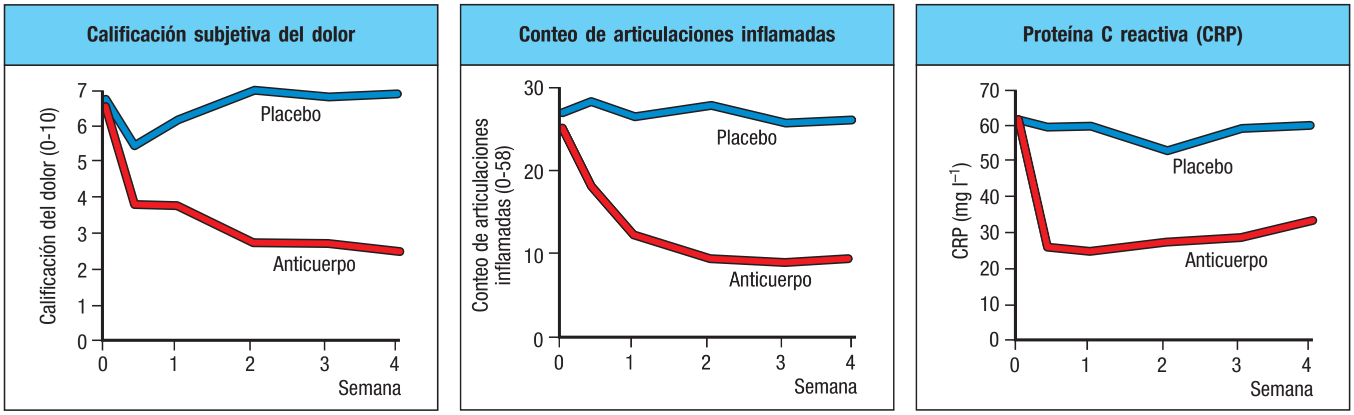


Fig. 15-7. Efectos antiinflamatorios del tratamiento anti-TNF-α en la artritis reumatoide. La evolución clínica de 24 pacientes fue objeto de seguimiento durante cuatro semanas después del tratamiento con placebo o con un anticuerpo monoclonal contra el TNF-α a una dosis de 10 mg/kg^{-1}. El tratamiento con anticuerpos se acompañó de una reducción de los parámetros subjetivos y objetivos de la actividad de la enfermedad (según se determina mediante la calificación del dolor y el recuento en articulaciones inflamadas, respectivamente) y de la respuesta inflamatoria general de fase aguda, medida como un descenso en la concentración de proteína C reactiva de la fase aguda. Datos cortesía de R. N. Maini.

El tratamiento anti-TNF fue el primer tratamiento biológico específico que ingresó en el arsenal clínico. Muy poco después se autorizó el tratamiento anti-IL-1, pero éste no ha resultado tan eficaz en el ser humano como el bloqueo del TNF-α, pese a que tiene la misma potencia en modelos de artritis en animales. Otros antagonistas de las citocinas se están estudiando en ensayos clínicos: uno es un anticuerpo humanizado contra el receptor de IL-6 que bloquea los efectos de la IL-6, una citocina proinflamatoria importante. Dicho anticuerpo parece tener la misma eficacia que el anti-TNF-α en pacientes con artritis reumatoide.

Los anticuerpos también pueden bloquear la migración de las células a los sitios de inflamación. Los linfocitos efectores que expresan la integrina $\alpha_4:\beta_1$ (VLA-4) se unen a la VCAM-1 en el endotelio del sistema nervioso central, en tanto que los que expresan $\alpha_4:\beta_7$ (molécula 1 relacionada con la *lamina propria*) se unen al MAdCAM-1 en el endotelio intestinal. El anticuerpo monoclonal humanizado natalizumab es específico para la subunidad α_4 de la integrina y se une tanto a VLA-4 como a $\alpha_4:\beta_7$, impidiendo su interacción con sus ligandos (fig. 15-8). Se ha demostrado que este anticuerpo tiene un efecto terapéutico favorable en ensayos comparativos con placebo realizados en pacientes con enfermedad de Crohn o con esclerosis múltiple. Los primeros indicios de que este tratamiento podría tener éxito ilustran el hecho de que la enfermedad depende de la migración continua de linfocitos, monocitos y macrófagos desde la circulación hasta los tejidos del cerebro en la esclerosis múltiple y hasta la pared intestinal en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, el bloqueo de integrina $\alpha_4:\beta_1$ no es específico y, al igual que el tratamiento anti-TNF, podría desencadenar una disminución en las defensas contra la infección. Tres pacientes tratados con natalizumab presentaron una leucoencefalopatía multifocal fatal y rara causada por el virus JC, lo que llevó a retirar este fármaco del comercio en 2005, pero en junio de 2006 se permitió su prescripción de nuevo para un grupo limitado de pacientes con esclerosis múltiple. Las quimiocinas y sus receptores también son excelentes blancos potenciales para fármacos destinados a prevenir la migración de las células efectoras inmunitarias a sitios de enfermedad autoinmunitaria. El análogo de la esfingosina-1-fosfato, FTY720, es un nuevo fármaco que produce retención de linfocitos en órganos linfoides periféricos e inhibe la migración de células dendríticas (véase la sección 8-3). Está mostrando perspectivas favorables en el tratamiento del rechazo del trasplante renal y en las enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple y el asma.

15-9 El agotamiento o la inhibición de los linfocitos autorreactivos puede tratar las enfermedades autoinmunitarias

Las formas de suprimir la respuesta autoinmunitaria mediante la orientación directa de los linfocitos autorreactivos también se está explorando y en algunos casos éstos han tenido cierto éxito terapéutico. Los linfocitos patógenos pueden retirarse de una manera burda mediante el agotamiento de poblaciones enteras

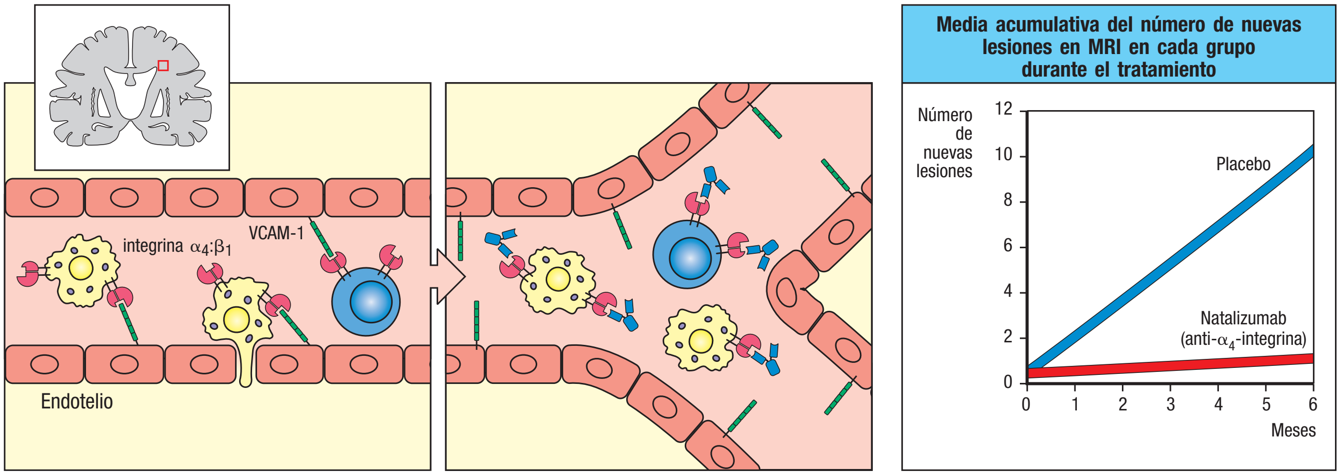

integrina $\alpha_4:\beta_1$
VCAM-1
Endotelio
Media acumulativa del número de nuevas lesiones en MRI en cada grupo durante el tratamiento
Número de nuevas lesiones
12
10
8
6
4
2
0
Placebo
Natalizumab (anti-α_4-integrina)
0
1
2
3
4
5
6
Meses

Fig. 15-8. El tratamiento con el anticuerpo monoclonal humanizado contra la cadena α_4 de la integrina reduce las recidivas de esclerosis múltiple. Panel izquierdo: interacción entre integrina $\alpha_4:\beta_1$ (VLA-4) en los linfocitos y los macrófagos y el VCAM-1 expresado en las células endoteliales permite la adhesión de estas células al endotelio cerebral. Esto facilita la migración de estas células hacia las placas de inflamación en la esclerosis múltiple. Panel central: el anticuerpo monoclonal natalizumab se une a la cadena α_4 de la integrina y bloquea las interacciones adhesivas entre los linfocitos y los monocitos y el VCAM-1 en las células endoteliales, evitando así que las células entren al tejido y exacerben la inflamación. No está claro el futuro de este tratamiento en virtud de la aparición de una infección rara como un efecto secundario (véase el texto). Panel derecho: el número de nuevas lesiones detectadas en las imágenes de resonancia magnética (RMN) del cerebro se reduce de forma considerable en los pacientes tratados con natalizumab en comparación con aquellos tratados con placebo. Datos cortesía de D. Miller.

de linfocitos (de los cuales sólo una pequeña subfracción es de hecho patógena). La globulina antilinfocítica policlonal representa un medio para lograr este cometido; en la sección 15-5 se abordarán los efectos y las reacciones adversas de este tratamiento. Aquí se analizarán los anticuerpos que son más selectivos en su destrucción de linfocitos. Por ejemplo, si pueden identificarse los receptores de célula T clonalmente restringidos o las inmunoglobulinas en los linfocitos que están produciendo la enfermedad, podrían elegirse como objetivo terapéutico mediante anticuerpos dirigidos contra los determinantes idiotípicos presentes en el receptor (véase el apéndice 1, sección A-10).

Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con linfocitos tienen efectos diversos sobre las células blanco. Algunos producen agotamiento celular, según se describe en la sección 11-5. En cambio, los anticuerpos no reductores no conllevan ningún cambio en los números de células. Es una paradoja evidente que algunos anticuerpos no reductores parezcan ser tratamientos más eficaces para la autoinmunidad que los anticuerpos reductores que se unen a blancos proteínicos idénticos en los linfocitos. La explicación más probable es que los anticuerpos no reductores ejercen sus efectos modificando la función de las células que se fijan de alguna manera benéfica. En la siguiente sección se consideran los efectos de este último tipo de anticuerpo.

Se ha intentando utilizar experimentalmente el tratamiento con anticuerpos anti-CD4 que producen agotamiento de las células T auxiliares (véase fig. 15-5) en la artritis reumatoide y en la esclerosis múltiple, y los resultados han sido desalentadores. En estudios comparativos, los anticuerpos mostraron sólo pequeños efectos terapéuticos pero ocasionaron agotamiento de las células T de la sangre periférica durante más de seis años después del tratamiento. Los estudios subsiguientes demostraron que la probable explicación de la ineficacia fue que estos anticuerpos no lograban reducir las células CD4 T_H1 cebadas que secretan la citocina proinflamatoria interferón (IFN)-γ y por tanto es posible que hayan pasado por alto su blanco. Este comentario precautorio muestra que es posible reducir un gran número de linfocitos y sin embargo no lograr destruir por completo las células de importancia.

El anticuerpo monoclonal Campath-1H tiene características citolíticas similares a las de la globulina antilinfocítica (véase la sección 15-5) y mostró algún efecto favorable en los estudios realizados en pequeños números de pacientes con esclerosis múltiple, pero justo después de esta infusión la mayoría de los pacientes padecieron una exacerbación atemorizante, de su enfermedad, aunque por suerte breve. Esta complicación ilustra otra potencial complicación del tratamiento con anticuerpos. Si bien Campath-1H se unía a las células y las destruía mediante mecanismos dependientes del complemento y de Fc, se liberaban citocinas, incluidas el TNF-α, el IFN-γ y la IL-6. Uno de los efectos de éstas fue un bloqueo transitorio en la conducción en fibras nerviosas previamente afectadas por la desmielinización, lo que ocasionaba la exacerbación espectacular de los síntomas. No obstante, Campath-1H podría ser de utilidad en las primeras etapas de la enfermedad cuando la respuesta inflamatoria es máxima, pero esto aún no se ha determinado.

También ha sido posible explorar los efectos de reducir las células B mediante el empleo de un anticuerpo anti-CD20 monoclonal de ratón/humano quimérico, denominado rituximab, que originalmente fue desarrollado para tratar linfomas de células B. La fijación y el agrupamiento de CD4 por el anticuerpo transduce una señal que produce apoptosis de los linfocitos. Las infusiones de rituximab producen agotamiento de células B durante varios meses y se ha utilizado el fármaco en ensayos realizados en enfermedades autoinmunitarias en las cuales se considera que tiene importancia la patogenia mediada por autoanticuerpo. Hay pruebas de la eficacia de este anticuerpo en algunos pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria, lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide o crioglobulinemia mixta de tipo II (véase la fig. 14-16). Si bien CD20 no se expresa en células plasmáticas productoras de anticuerpos, sus precursores de célula B son atacados específicamente por anti-CD20, lo cual ocasiona una reducción importante de la población de células plasmática de vida breve, pero no de la de vida larga. Algunas de las estrategias alternativas para retirar estas células productoras de anticuerpos son elegir como objetivo otras moléculas de la superficie celular, entre las que se incluyen el componente CD19 del correceptor de célula B, que es expresado por todas las células B.

Crioglobulinemia esencial mixta

15-10 La interferencia en las vías coestimuladoras para la activación de los linfocitos podría ser un tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias

En la sección 15-7 se comentó que la interferencia en las vías coestimuladoras que llevan a la activación de las células T podría ser un tratamiento de utilidad para prevenir el rechazo de aloinjertos. Esta vía también es un blanco evidente para el tratamiento autoinmunitario y se están sometiendo a estudio diversos agentes biológicos. Por ejemplo, en ensayos clínicos doble ciego de distribución aleatoria realizados en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis se demostró que el bloqueador de B7 CTLA-4-Ig (véase la sección 15-7) es eficaz. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel impulsada principalmente por las células T, que lleva a la producción de citocinas proinflamatorias. Cuando se administró CTLA-4-Ig a pacientes con psoriasis, se observó una mejora en el exantema psoriásico y datos histológicos de una pérdida de la activación de los queratinocitos, de las células T y de las células dendríticas en la piel lesionada.

Otra vía coestimuladora que se ha abordado en la psoriasis es la interacción entre las moléculas de adhesión CD2 en las células T y CD58 (LFA-3) en las células presentadoras de antígeno. Los pacientes fueron tratados con una proteína de fusión CD58-IgGI recombinante, denominada alefacept, la cual inhibe la interacción entre CD2 y CD58, o con placebo. Una mejora notable en los síntomas pudo atribuirse al tratamiento con alefacept y hubo una reducción en las células CD4 y en las CD8 efectoras con memoria en la sangre periférica. En la actualidad el alefacept se utiliza de forma sistemática para el tratamiento de la psoriasis y sus características de toxicidad son favorables, y si bien las células T con memoria son elegidas como objetivo en este tratamiento, las respuestas a la vacunación (como la antitetánica) permanecen intactas. Otro nuevo tratamiento para la psoriasis es el anticuerpo monoclonal efalizumab, el cual está dirigido a la integrina α_L (CD11a, una subunidad de la integrina LFA-I). El efalizumab bloquea la interacción entre la LFA-I en las células T y la molécula de adhesión ICAM-I en las células presentadoras de antígeno (véase la sección 8-11). El número de células T y de células dendríticas inflamatorias en las lesiones psoriásicas en la piel se reduce de forma considerable y esto conlleva una notable mejoría en la enfermedad (fig. 15-9). Estas células dendríticas, que expresan HLA-DR, CD40 y B7.2, no sólo son células efectoras importantes en la psoriasis, a través de su producción de TNF-α y óxido nítrico, sino también sensibilizan a las células T.

La inhibición de la coestimulación, a la vez que da resultados terapéuticos muy alentadores, dice algo importante en relación con la psoriasis, puesto que demuestra la importancia de las células T en la inducción de las lesiones cutáneas. Esto concuerda con el hecho de que la ciclosporina A también constituye un tratamiento documentado para la enfermedad.

15-11 La inducción de las células T reguladoras mediante el tratamiento con anticuerpos puede inhibir las enfermedades autoinmunitarias

La meta final de la inmunoterapia en las enfermedades autoinmunitarias es la intervención específica para restablecer la tolerancia a los autoantígenos relevantes. El propósito es tratar de convertir una respuesta autoinmunitaria patológica en una inocua. En la actualidad, el principal foco de la inmunoterapia experimental en este contexto es la expansión o el restablecimiento de la función de las células T reguladoras. Se está tratando de aplicar este enfoque en virtud de que la tolerancia a los antígenos de tejidos no siempre depende de la falta de una respuesta de células T; más bien, puede ser mantenida de forma activa por las células T reguladoras que suprimen el desarrollo de una respuesta de célula T inflamatoria nociva.

Un éxito parcial en este campo ha sido el empleo de anticuerpos anti-CD3 (véase la sección 15-7), los cuales han demostrado perspectivas favorables en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 tanto en modelos animales de autoinmunidad como en los ensayos clínicos. El anticuerpo anti-CD3 que se utiliza en

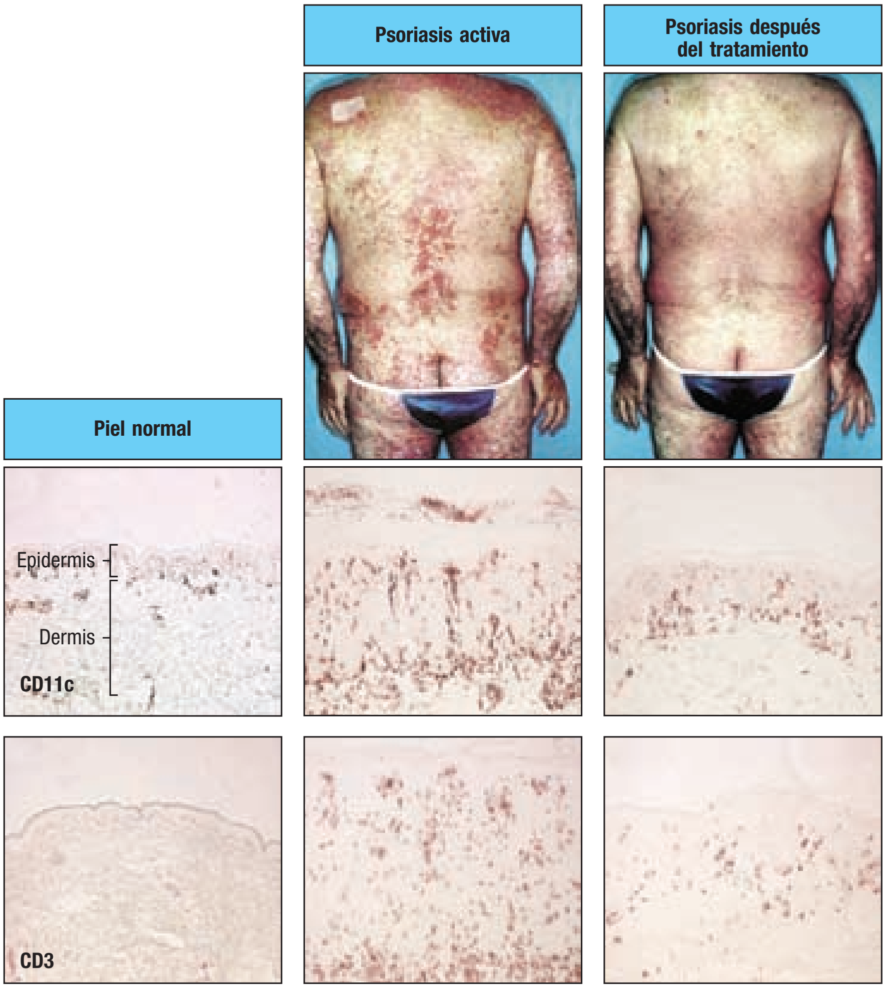


Fig. 15-9. El anticuerpo anti-CD11a (efalizumab) inhibe la migración de las células dendríticas y de las células T hacia las lesiones cutáneas psoriásicas. Los dos paneles de arriba ilustran la excelente respuesta clínica que se observó en un paciente con psoriasis que recibió ocho infusiones semanales del anticuerpo monoclonal efalizumab. Los paneles inferiores muestran biopsias cutáneas de un individuo sano (paneles de la izquierda) y de un paciente antes (paneles del centro) y después del tratamiento con efalizumab (día 56, paneles de la derecha). En las muestras de piel se tiñeron las células dendríticas CD11c$^+$ (fila de arriba) o los linfocitos T CD3$^+$ (fila de abajo) con anticuerpo conjugado con peroxidasa (de color pardo). Hubo una reducción de 41% en los linfocitos CD11c$^+$ y una reducción de 47% en los linfocitos CD3$^+$ en una cohorte de pacientes tratados con efalizumab. Panel superior: Papp, K., *et al.*, *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, **45:**665-674. Panel inferior: Lowes, M., *et al*.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005, ***102:***19057-19062.

la actualidad, carece de la porción Fc, a diferencia de la primera generación de anticuerpos anti-CD3, y no provoca una liberación masiva de citocinas y la fiebre y el proceso patológico siguientes. A diferencia de muchos agentes inmunomoduladores, este anticuerpo anti-CD3 restableció la tolerancia a las células β del páncreas en el modelo de ratones NOD pero fue ineficaz para prevenir la aparición de la enfermedad. Este dato interesante podría indicar que la tolerancia de autoantígenos sólo puede presentarse de forma adecuada en el contexto de una inflamación en curso. Otras formas de intervención inmunitaria, por ejemplo los anticuerpos anticitocina, por lo general pueden suprimir el inicio de la enfermedad pero no desencadenan una tolerancia a largo plazo cuando se suspende el tratamiento. El tratamiento con el anticuerpo anti-CD3 se acompañó de la inducción y de la expansión de las células T reguladoras y sus efectos pudieron en parte bloquearse mediante la inhibición del TGF-β, que se considera importante tanto en la generación como en la función de estas células. Estos datos se han trasladado de manera satisfactoria al ejercicio clínico y en un ensayo comparativo realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el anticuerpo anti-CD3 redujo en gran medida las necesidades de insulina durante 18 meses después del tratamiento. También se induce a la actividad de las células T reguladoras tras el tratamiento anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide, pero sólo en los que responden en forma positiva al tratamiento, lo que hace pensar en la posibilidad de que la inducción de la actividad de las células T reguladoras es un mecanismo adicional por el cual el tratamiento con anti-TNF ejerce sus efectos.

15-12 Diversos fármacos de uso común tienen propiedades inmunomoduladoras

Varios medicamentos disponibles, como las estatinas y los bloqueadores de la angiotensina utilizados en gran medida en la prevención y en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, también pueden modular la respuesta inmunitaria en animales de experimentación. Las estatinas, que bloquean la enzima reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutadil-coenzima A (HMG-CoA), disminuyendo con ello las concentraciones de colesterol, también reducen el mayor grado de expresión de moléculas del MHC de clase II en algunas enfermedades autoinmunitarias. Estos efectos pueden deberse a una alteración en el contenido de colesterol de las membranas alterando con ello las balsas lipídicas y la señalización de los linfocitos (véase la sección 6-6). Estos fármacos también producen un cambio de una respuesta T_H1 más patógena a una respuesta T_H2 más protectora en modelos animales, si bien no está claro si esto ocurre en los seres humanos.

Otro posible agente inmunomodulador es la vitamina D_3, que es conocida como una hormona esencial para la homeostasis ósea y mineral. Según se muestra en la figura 15-10, la vitamina D_3 se orienta a las células dendríticas y a las células T efectoras, lo que provoca la inhibición de las citocinas T_H1 y un incremento en las citocinas T_H2. Esta vitamina también promueve una expansión en las células T reguladoras, en parte a través de la inducción de células dendríticas que estimulan tolerancia (véase la sección 10-3). Se ha demostrado el potencial de la vitamina D_3 en diversos modelos animales de autoinmunidad, como EAE y diabetes, al igual que en los trasplantes. La principal desventaja de la vitamina D_3 es que los efectos inmunomoduladores sólo se observan con dosis que provocarían hipercalciemia y resorción ósea en el ser humano. Se está realizando una investigación importante para los análogos estructurales de la vitamina D_3 que retienen los efectos inmunomoduladores pero que no producen hipercalciemia.

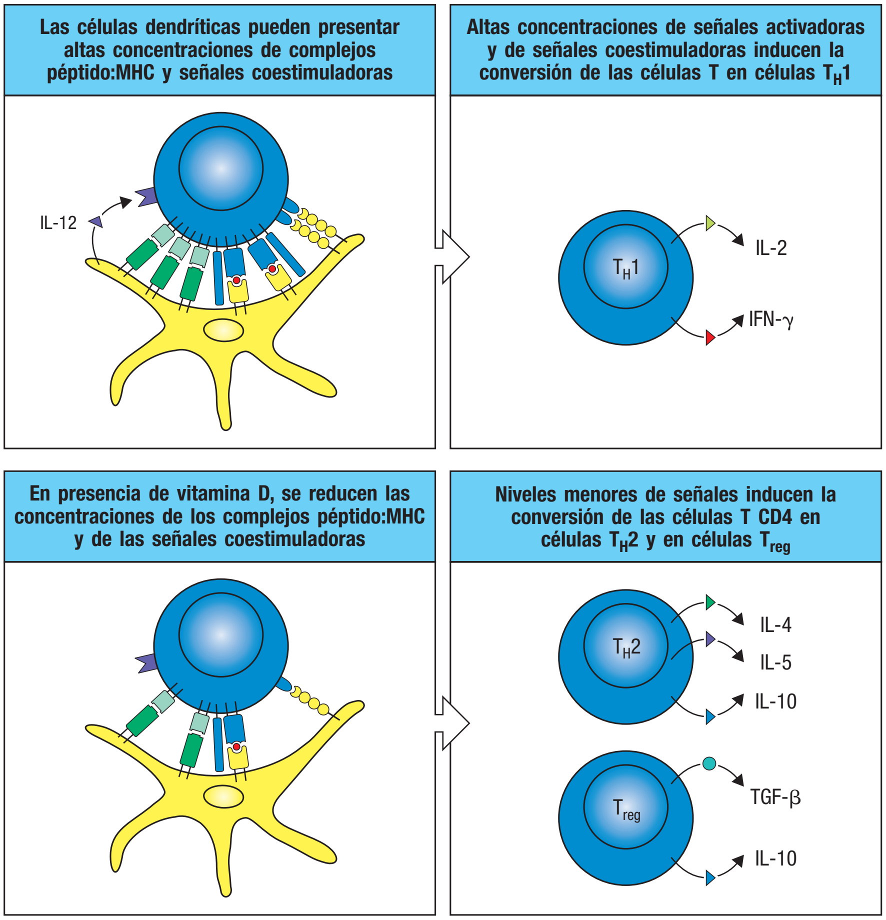


Fig. 15-10. Efectos inmunomoduladores de la vitamina D_3. La vitamina D_3 inhibe la expresión de los complejos péptido:MHC de clase II y de moléculas coestimuladoras en la superficie de las células presentadoras de antígeno como las células dendríticas, reduciendo de esta manera la eficiencia de la presentación de los antígenos. También inhibe la producción de la citocina IL-12 por las células dendríticas. Esto origina un cambio en la diferenciación de células T del fenotipo T_H1 al T_H2. La vitamina D_3 también ejerce efectos inmunomoduladores directos sobre las células T al inhibir la producción de las citocinas de T_H1 IL-2 e IFN-γ y estimula la producción de las citocinas de T_H2. La vitamina D_3 también favorece la inducción de células T reguladoras (T_{reg}).

Las células dendríticas pueden presentar altas concentraciones de complejos péptido:MHC y señales coestimuladoras

Altas concentraciones de señales activadoras y de señales coestimuladoras inducen la conversión de las células T en células T_H1

En presencia de vitamina D, se reducen las concentraciones de los complejos péptido:MHC y de las señales coestimuladoras

Niveles menores de señales inducen la conversión de las células T CD4 en células T_H2 y en células T_{reg}

15-13 Se puede utilizar la administración controlada de antígenos para modificar las características de una respuesta específica de antígeno

Cuando se identifica el antígeno al que se dirige una respuesta adversa, a veces se puede modificar la reacción mediante el empleo directo del antígeno en vez de utilizar anticuerpos o de depender de los efectos circunstantes descritos en la sección previa. Esto se debe a que la forma en que el antígeno se presenta al sistema inmunitario afecta la índole de la respuesta y la inducción de un tipo de respuesta a un antígeno puede inhibir una respuesta patógena al mismo. Según se describió en el capítulo 13, se ha aplicado este principio con cierto éxito en el tratamiento de las alergias causadas por una respuesta de IgE a dosis muy bajas de antígeno. El tratamiento repetido de individuos alérgicos con dosis crecientes de alergeno parece desviar la respuesta alérgica a una en la que predominan las células T y que favorece la producción de anticuerpos IgG e IgA. Se considera que estos últimos desensibilizan al paciente al fijar las pequeñas cantidades de alergeno que normalmente se encuentran y evitando que se unan a IgE.

Ha habido considerable interés en el empleo de antígenos peptídicos para suprimir las respuestas patógenas en las enfermedades autoinmunitarias mediadas por las células T. El tipo de respuesta de célula T CD4 que desencadena un péptido depende de la forma en la cual se presenta al sistema inmunitario. Por ejemplo, los péptidos administrados por vía oral tienden a sensibilizar las células T reguladoras que elaboran predominantemente TGF-β, sin activar las células T_H1 o sin inducir una gran cantidad de anticuerpo sistémico. De hecho, los experimentos en animales indican que los antígenos orales pueden proteger contra enfermedades autoinmunitarias provocadas. La EAE en los ratones es provocada por la inyección de proteína básica de la mielina (MBP) en coadyuvante de Freund completo y se asemeja a la esclerosis múltiple, en tanto que la artritis por colágeno también es desencadenada en ratones mediante la inyección de colágeno de tipo II y tiene características que son comunes a las de la artritis reumatoide. La administración oral de MBP o de colágeno de tipo II, respectivamente, inhibe el desarrollo de estas enfermedades en los animales y tiene algunos efectos favorables que reducen la actividad de la enfermedad ya establecida. Sin embargo, en general, la administración oral de antígeno completo en personas con esclerosis múltiple o artritis reumatoide ha demostrado tener únicamente un efecto terapéutico limitado. Asimismo, un extenso estudio para examinar si la administración de insulina parenteral en dosis bajas a las personas con alto riesgo de presentar diabetes podría retardar el inicio de la enfermedad no demostró en lo absoluto ningún efecto protector.

Otros métodos para cambiar la respuesta de células T autoinmunitaria a una respuesta de T_H2 menos nociva han sido más eficaces en el ser humano. El fármaco peptídico acetato de glatiramer es un medicamento aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, que reduce las tasas de recaída hasta en un 30%. Su composición se parece a la de aminoácidos de la MBP y produce una respuesta protectora de tipo T_H2.

Un enfoque todavía experimental para la modificación de la respuesta específica de antígeno en los animales consiste en la inyección intramuscular de secuencias de DNA que codifican el antígeno propio de interés, lo que induce su presentación por las células dendríticas sin la regulación por incremento de moléculas coestimuladoras. Otra estrategia estriba en utilizar ligandos peptídicos alterados (APL), en los cuales se han realizado sustituciones de aminoácidos en las posiciones de contacto con el receptor de célula T en el péptido antigénico. Los APL pueden crearse para funcionar como agonistas o como antagonistas parciales, o incluso para inducir la diferenciación de células T reguladoras. Sin embargo, pese a su éxito para mitigar la EAE en los ratones, el ensayo en el que se estudiaron estos péptidos para el tratamiento de la esclerosis múltiple condujo a la exacerbación de la enfermedad en algunos pacientes, resaltando una vez más los problemas potenciales de transportar los resultados de modelos de autoinmunidad en animales a las enfermedades humanas (véase la sección 15-8). En algunos pacientes con esclerosis múltiple que recibieron APL se presentaron reacciones alérgicas, vinculadas a una respuesta de T_H2 enérgica, lo cual ha llevado al desarrollo de un modelo de alergia en roedores que permite poner a prueba futuros fármacos con respecto a este efecto secundario. Aún está por verse si tales métodos pueden ser eficaces para manipular las respuestas inmunitarias establecidas que desencadenan enfermedades autoinmunitarias humanas.

Resumen

Los tratamientos disponibles para las respuestas inmunitarias adversas, como reacciones alérgicas, autoinmunidad y rechazo de injertos, dependen en gran parte de tres tipos de fármacos: antiinflamatorios, citotóxicos e inmunosupresores. Los primeros, de los cuales los más potentes son los corticosteroides, se utilizan para los tres tipos de respuesta. Sin embargo, éstos tienen una amplia gama de acciones y un espectro igual de extenso de efectos secundarios tóxicos; su dosis debe controlarse con cuidado. Por tanto, de forma habitual se usan en combinación con fármacos citotóxicos o inmunosupresores. Los primeros fármacos destruyen todas las células en división y con ello impiden la proliferación de linfocitos; sin embargo, suprimen todas las respuestas inmunitarias indiscriminadamente y también destruyen otros tipos de células en fase de división. Los fármacos inmunosupresores ejercen su acción interviniendo en las vías de señalización intracelular de las células T. En general son menos deletéreos que los fármacos citotóxicos, pero también suprimen todas las respuestas inmunitarias de una manera indiscriminada. Asimismo, son mucho más costosos que los medicamentos citotóxicos.

Los fármacos inmunosupresores son en la actualidad los fármacos de elección para los pacientes sometidos a trasplantes: se pueden utilizar para deprimir la respuesta inmunitaria al injerto antes que se haya establecido. Las respuestas inmunitarias ya están bien establecidas al momento del diagnóstico y en consecuencia son mucho más difíciles de suprimir. Por tanto, son menos reactivas a los fármacos inmunosupresores y por esta razón suelen controlarse con una combinación de corticosteroides y fármacos citotóxicos. En experimentos realizados en animales, se ha hecho lo posible por dirigir la inmunosupresión a objetivos más específicos, bloqueando la respuesta a autoantígenos con el empleo de anticuerpos o péptidos antigénicos, o desviando la respuesta inmunitaria hacia una vía no patógena mediante la modificación del entorno de citocinas, o mediante la administración de antígenos por vía oral, donde es probable que se produzca una respuesta inmunitaria no patógena. En la actualidad se intentan muchos de estos métodos de tratamiento en los seres humanos, en algunos casos con gran éxito. El desarrollo y la introducción de antagonistas del TNF-α ha sido uno de los triunfos de la inmunoterapia. Se están desarrollando numerosos agentes biológicos y algunos comenzarán a utilizarse en la práctica clínica (fig. 15-11). Todos tienen la desventaja de ser costosos de producir y problemáticos de administrar. Una meta importante de la industria farmacéutica es crear fármacos de moléculas pequeñas que tengan blancos y efectos similares a los de los tratamientos biológicos actuales.

Utilización de la respuesta inmunitaria para atacar tumores

El cáncer es una de las tres causas principales de muerte en los países industrializados. Las otras son las enfermedades infecciosas y las cardiovasculares. A medida que mejoren los tratamientos para las enfermedades infecciosas y la prevención de las enfermedades cardiovasculares, e incremente el promedio de la expectativa de vida, es probable que el cáncer se convierta en la enfermedad letal más frecuente en dichas naciones. Las neoplasias malignas son causadas por el crecimiento progresivo de la progenie de una sola célula transformada. Por tanto, para la curación del cáncer es necesario que se extirpen todas las células malignas o que se destruyan sin matar al paciente. Una forma atractiva de lograr esto sería inducir una respuesta inmunitaria contra el tumor que discriminara entre las células tumorales y sus contrapartes celulares normales, de la misma forma que la vacunación contra un virus o una bacteria induce una respuesta inmunitaria

Agentes terapéuticos utilizados para tratar las enfermedades autoinmunitarias humanas

Blanco	Agente terapéutico	Enfermedad	Resultado sobre la enfermedad	Desventajas
Integrinas	Anticuerpo monoclonal (mAb) específico de integrina α_4:β_1	Esclerosis múltiple recidivante/remitente (MS) Artritis reumatoide (RA) Enteropatía inflamatoria	Reducción en la tasa de recaídas; retardo en la evolución de la enfermedad	Aumento del riesgo de contraer infecciones; encefalopatía multifocal progresiva
Células B	mAb específico de CD20	RA Lupus eritematoso diseminado (SLE) MS (esclerosis múltiple)	Mejoría en la artritis, posibilidad en la SLE	Mayor riesgo de contraer infecciones
Reductasa de HMG-coenzima A	Estatinas	MS	Reducción de la actividad en la enfermedad	Hepatotoxicidad; rabdomiólisis
Células T	mAb específico de CD3	Diabetes mellitus de tipo 1	Reducción del empleo de insulina	Mayor riesgo de contraer infecciones
	Proteína de fusión CTLA4-inmunoglobulina	RA Psoriasis MS	Mejoría de la artritis	
Citocinas	mAb específico de TNF y proteína de fusión TNFR soluble	RA Enfermedad de Crohn Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante	Mejoría de la discapacidad; reparación articular en la artritis	Mayor riesgo de padecer tuberculosis y otras infecciones; leve incremento en el riesgo de linfoma
	Antagonistas de receptor IL-1	RA	Mejoría de la discapacidad	Baja eficacia
	mAb específico de IL-15	RA	Posibilidad de mejoría de la discapacidad	Mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas
	mAb específico de receptor de IL-6	RA	Disminución de la actividad de la enfermedad	Mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas
	Interferones de tipo I	MS recidivante/remitente	Reducción en la tasa de recaídas	Toxicidad hepática; el síndrome seudogripal es común

Fig. 15-11. Nuevos agentes terapéuticos para la autoinmunidad humana. A cada categoría de agente terapéutico se le asignó un color según las vías diana identificadas en la figura 15-6.

específica que brinda protección sólo contra el microorganismo patógeno. Se han intentando enfoques inmunológicos al tratamiento del cáncer por más de un siglo, pero sólo en el último decenio la inmunoterapia del cáncer ha mostrado verdaderas promesas. Un avance conceptual importante ha sido integrar a la inmunoterapia los métodos estándar como el tratamiento quirúrgico o la quimioterapia, que reducen sustancialmente la masa tumoral.

15-14 El desarrollo de tumores trasplantables en los ratones condujo al descubrimiento de las respuestas inmunitarias protectoras contra los tumores

Encontrar que la formación de tumores podía inducirse en ratones después de someterlos a tratamiento con carcinógenos químicos o radiaciones, esto aunado al desarrollo de cepas endogámicas de ratones, hizo posible llevar a cabo los experimentos decisivos que condujeron al descubrimiento de las respuestas inmunitarias contra los tumores. Estos tumores podían trasplantarse entre los ratones y el estudio experimental del rechazo de tumores en general se ha basado en el empleo de tales neoplasias. Si éstos portan moléculas de MHC extrañas para los ratones en los cuales se trasplantan, las células tumorales son reconocidas con facilidad y destruidas por el sistema inmunitario, un hecho que fue aprovechado para desarrollar las primeras cepas de ratones con MHC-congénico. Por tanto, la inmunidad específica a los tumores debe estudiarse en las cepas endogámicas, de manera que el hospedador y el tumor puedan concordarse de acuerdo con su tipo de MHC.

Los tumores trasplantables en los ratones exhiben un patrón variable de crecimiento cuando se inyectan en receptores singénicos. La mayoría de los tumores crecen de manera progresiva y al final destruyen al hospedador. Sin embargo, si se inyectan células tumorales radiadas incapaces de crecer a ratones, a menudo están protegidos contra la inyección subsiguiente con una dosis normalmente letal de células viable del mismo tumor. Al parecer hay un espectro de inmunogenicidad entre los tumores trasplantables: las inyecciones de células tumorales radiadas parecen inducir grados variables de inmunidad protectora contra una inyección de células tumorales viables inoculadas en un sitio distante. Estos efectos protectores no se observan en los ratones con deficiencia de células T pero pueden conferirse mediante la transferencia adoptiva de células T de ratones inmunes, lo que muestra la necesidad de que las células T medien todos estos efectos.

Estas observaciones indican que los tumores expresan péptidos antigénicos que pueden convertirse en objetivos de una respuesta de célula T específica de tumor. Los antígenos expresados por los tumores de murino provocados de forma experimental, a menudo denominados **antígenos de rechazo tumoral (TRA)**, suelen ser específicos de un tumor individual. Por consiguiente, la inmunización con células tumorales radiadas del tumor X protege a un ratón singénico de la inoculación con células vivas del tumor X pero no de la prueba con un tumor Y singénico diferente, y viceversa (fig. 15-12).

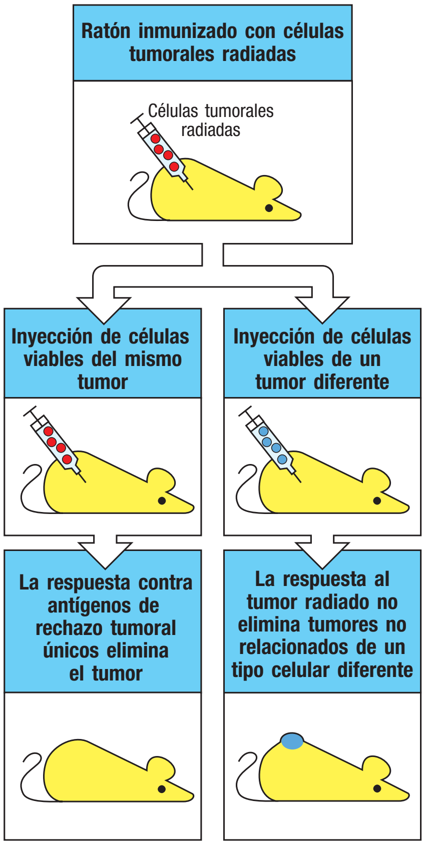

Ratón inmunizado con células tumorales radiadas
Células tumorales radiadas
Inyección de células viables del mismo tumor
Inyección de células viables de un tumor diferente
La respuesta contra antígenos de rechazo tumoral únicos elimina el tumor
La respuesta al tumor radiado no elimina tumores no relacionados de un tipo celular diferente

Fig. 15-12. Los antígenos de rechazo tumoral son específicos de tumores individuales. Los ratones inmunizados con células tumorales radiadas e inoculados con células viables del mismo tumor pueden, en algunos casos, rechazar una dosis letal de dicha neoplasia (panel izquierdo). Éste es el resultado de una respuesta inmunitaria contra los antígenos de rechazo del tumor. Si los ratones inmunizados son inoculados con células viables de un tumor diferente, no se confiere protección y los ratones mueren (cuadro de la derecha).

15-15 Los tumores pueden evadir el rechazo de múltiples maneras

F.M. Burnet denominó “**vigilancia inmunitaria**” a la capacidad del sistema inmunitario para detectar células tumorales y destruirlas. Sin embargo, ha resultado evidente que la relación entre el sistema inmunitario y el cáncer es considerablemente más compleja. El concepto de la vigilancia inmunitaria se ha modificado y en la actualidad se considera que ocurre en tres etapas. La primera es la fase de eliminación, que antes se denominó vigilancia inmunitaria y en la cual el sistema inmunitario reconoce y destruye las células tumorales potenciales (fig. 15-13). Luego sigue una “fase de equilibrio” que ocurre cuando la eliminación no es del todo satisfactoria y en la cual las células tumorales experimentan cambios o mutaciones que ayudan a su supervivencia como resultado de la presión selectiva impuesta por el sistema inmunitario. A este proceso se le conoce como **inmunoedición** en virtud de que configura las propiedades de las células tumorales que sobreviven. La fase final es la “fase de escape”, que ocurre cuando algunos tumores han acumulado suficientes mutaciones para evadir la atención del sistema inmunitario; el tumor ahora puede crecer sin impedimento y volverse clínicamente detectable.

Los ratones con deleciones génicas específicas que eliminan componentes específicos de la inmunidad innata y de la adaptativa han proporcionado las mejores pruebas de que la vigilancia inmunitaria influye en el desarrollo de determinados tipos de tumor. Por ejemplo, los ratones que carecen de perforina, parte del mecanismo lítico de las células citolíticas y de las células T citotóxicas CD8 (véase la sección 8-28), muestran una mayor frecuencia de linfomas (tumores del sistema linfoide). Las cepas de ratones que carecen de las proteínas RAG y STAT1, y que por tanto tienen deficiencias en los mecanismos inmunitarios adaptativos y en algunos innatos, presentan tumores epiteliales del intestino y de las mamas. Los ratones que carecen de células T que expresan receptores γ:δ muestran una mayor susceptibilidad a los tumores cutáneos provocados por la aplicación tópica de carcinógenos, lo que ilustra la participación de las células T γ:δ intraepiteliales (véase

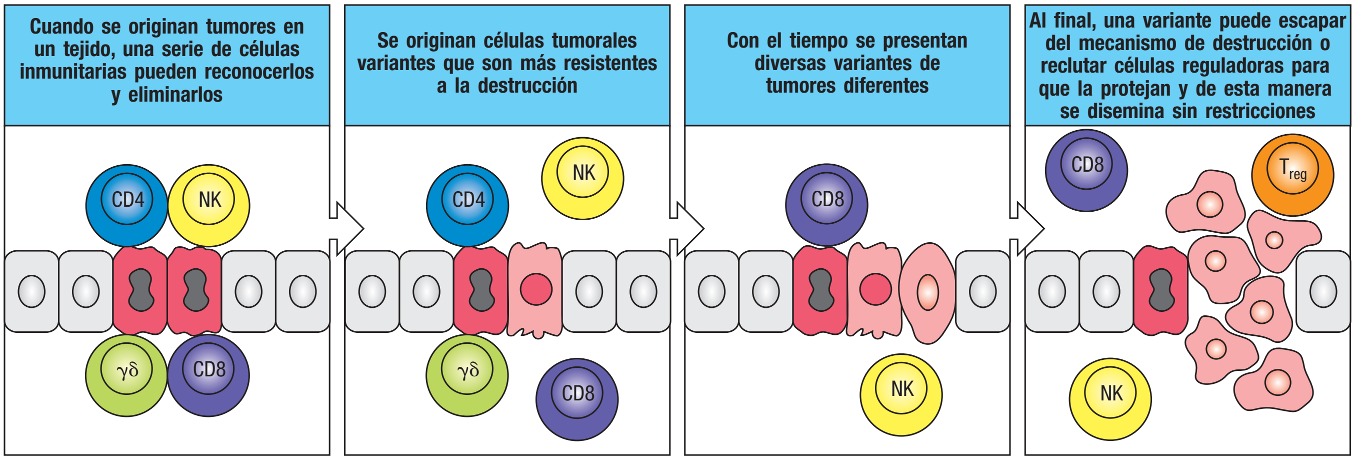

Cuando se originan tumores en un tejido, una serie de células inmunitarias pueden reconocerlos y eliminarlos
CD4
NK
γδ
CD8
Se originan células tumorales variantes que son más resistentes a la destrucción
NK
CD4
γδ
CD8
Con el tiempo se presentan diversas variantes de tumores diferentes
CD8
NK
Al final, una variante puede escapar del mecanismo de destrucción o reclutar células reguladoras para que la protejan y de esta manera se disemina sin restricciones
CD8
T reg
NK

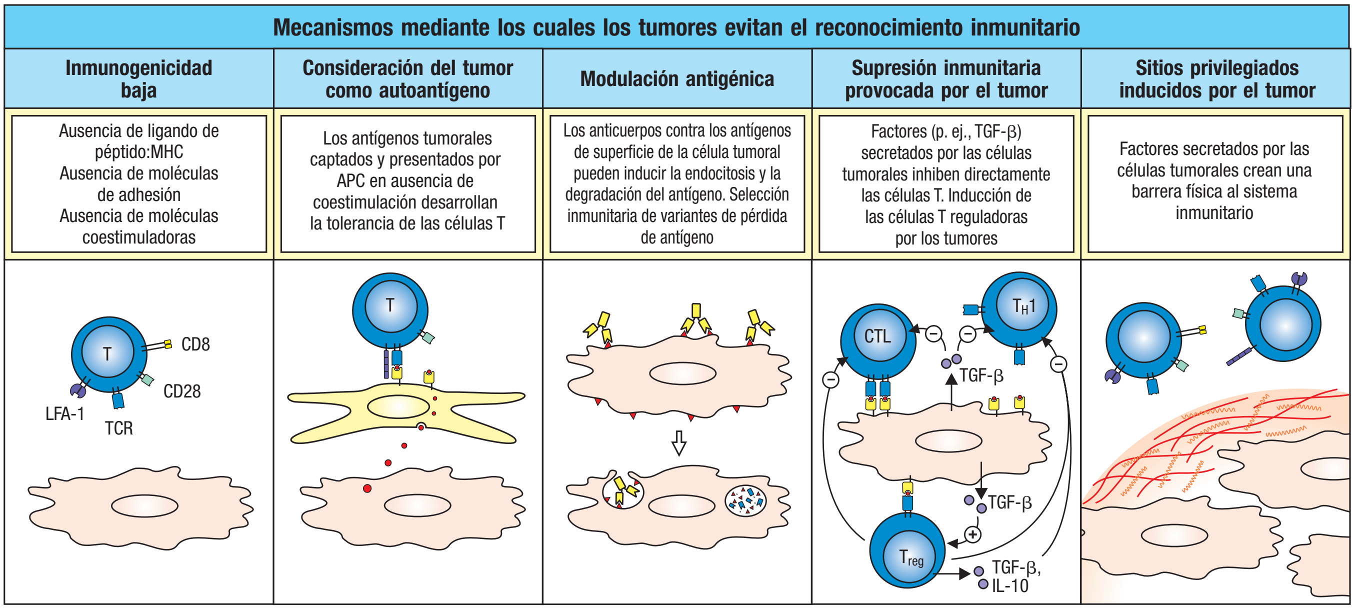
Fig. 15-13. Las células malignas pueden controlarse mediante vigilancia inmunitaria. Algunos tipos de células tumorales son reconocidos por diversas células del sistema inmunitario, que pueden exterminarlas. Si las células tumorales no son eliminadas por completo, se generan variantes que al final escapan del sistema inmunitario y proliferan para formar un tumor.

la sección 11-10) en la vigilancia y en la lisis de células epiteliales anormales. Los estudios de las diversas células efectoras del sistema inmunitario han identificado al IFN-γ y al IFN-α como importantes en la eliminación de células tumorales, sea de manera directa o de manera indirecta a través de sus acciones sobre otras células. Las células T γ:δ constituyen una fuente importante de IFN-γ, lo que explica su importancia en la eliminación de las células cancerosas antes mencionadas.

De acuerdo con la hipótesis de la inmunoedición, las células tumorales que sobreviven a la fase de equilibrio han adquirido muchas mutaciones que impiden su eliminación por el sistema inmunitario. En un individuo inmunocompetente, las células no mutantes son eliminadas de forma continua por la respuesta inmunitaria retardando así el crecimiento del tumor, pero cuando se altera el sistema inmunitario, la fase de equilibrio raras veces se convierte en fase de escape debido a que no se elimina ninguna célula tumoral. Un ejemplo clínico excelente que respalda la presencia de la fase de equilibrio es la presentación de cáncer en receptores de trasplantes de órganos. Un estudio reportó el desarrollo de melanoma entre uno y dos años después del trasplante en dos pacientes que habían recibido riñones del mismo donador, un paciente que había padecido melanoma maligno, tratado de forma satisfactoria en ese momento, 16 años antes de su deceso. Se asumiría que las células del melanoma, que se sabe que se diseminan con facilidad a otros órganos, estaban presentes en el riñón de este paciente pero se encontraban en una fase de equilibrio con el sistema inmunitario. Por consiguiente, las células del melanoma no son destruidas del todo por el sistema de defensa; sin embargo, un sistema inmunitario inmunocompetente mantiene controladas a diversas células. En virtud de que los sistemas inmunitarios de los receptores estaban inmunodeprimidos, esto permitió que las células del melanoma se dividiesen con rapidez y se diseminasen a otras partes del organismo.

Sin embargo, la mayor parte de los tumores espontáneos comunes no son más frecuentes en los individuos inmunodeficientes y por tanto no parecen estar sujetos a vigilancia inmunitaria. Los principales tipos de tumor que ocurren con más frecuencia en los ratones inmunodeficientes o en el ser humano son los tumores relacionados con virus; por tanto, la vigilancia inmunitaria parece ser decisiva para el control de los tumores relacionados con dichos agentes patógenos y de hecho la inmunoterapia tumoral en general es más eficaz para los tumores provocados por ellos.

No es sorprendente que los tumores que se originan de manera espontánea raras veces sean rechazados por las células T, porque en general es probable que carezcan de péptidos antigénicos distintivos o de las moléculas de adhesión o coestimuladoras que se necesitan para desencadenar una respuesta de célula T primaria (fig. 15-14, primer panel). Incluso los tumores que expresan antígenos específicos de tumores pueden tratarse como “propios” si no ocasionan inflamación. Si los antígenos son captados por las células presentadoras de antígeno como las células dendríticas inmaduras y son presentados a las células T ante la falta de señales coestimuladoras, esto ocasionará anergia o deleción de las células T (véase la sección 7-26).



Mecanismos mediante los cuales los tumores evitan el reconocimiento inmunitario				
Inmunogenicidad baja	**Consideración del tumor como autoantígeno**	**Modulación antigénica**	**Supresión inmunitaria provocada por el tumor**	**Sitios privilegiados inducidos por el tumor**
Ausencia de ligando de péptido:MHC Ausencia de moléculas de adhesión Ausencia de moléculas coestimuladoras	Los antígenos tumorales captados y presentados por APC en ausencia de coestimulación desarrollan la tolerancia de las células T	Los anticuerpos contra los antígenos de superficie de la célula tumoral pueden inducir la endocitosis y la degradación del antígeno. Selección inmunitaria de variantes de pérdida de antígeno	Factores (p. ej., TGF-β) secretados por las células tumorales inhiben directamente las células T. Inducción de las células T reguladoras por los tumores	Factores secretados por las células tumorales crean una barrera física al sistema inmunitario

Fig. 15-14. Los tumores pueden evitar el reconocimiento inmunitario de diversas maneras. Primer panel: los tumores pueden tener una baja inmunogenicidad. Algunos no tienen péptidos de proteínas nuevas que puedan presentar las moléculas del MHC y por tanto parecen normales para el sistema inmunitario. Otros han perdido una o más moléculas de MHC y la mayoría no expresan proteínas coestimuladoras, las cuales son necesarias para activar las células T indiferenciadas. Segundo panel: los antígenos tumorales presentados en ausencia de señales coestimuladoras hacen que las células T que responden sean tolerantes a ese antígeno. Tercer panel: los tumores al principio pueden expresar antígenos a los cuales el sistema inmunitario responde pero los pierden mediante la interiorización intervenida por anticuerpos o por la variación antigénica. El proceso de la inestabilidad genética que provoca el cambio antigénico ahora se considera parte de una fase de equilibrio, que puede causar crecimiento tumoral excesivo cuando el sistema inmunitario pierde la carrera y ya no puede adaptarse. Cuando un tumor es atacado por células que corresponden a un antígeno determinado, toda célula tumoral que no exprese ese antígeno tendrá una ventaja selectiva. Cuarto panel: los tumores a menudo secretan moléculas, como TGF-β, que suprimen de forma directa las respuestas inmunitarias y que pueden reclutar células T reguladoras que por sí mismas son capaces de secretar citocinas inmunosupresoras. Quinto panel: las células tumorales pueden producir moléculas, como el colágeno, que forman una barrera física alrededor del tumor, impidiendo el acceso de los linfocitos. APC, célula presentadora de antígeno.

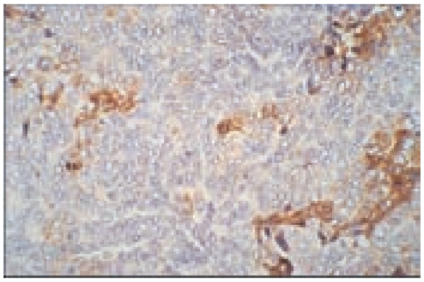


Fig. 15-15. Pérdida de la expresión del MHC de clase I en un carcinoma prostático. Algunos tumores pueden evadir la vigilancia inmunitaria mediante una pérdida de la expresión de moléculas del MHC de clase I, evitando así su reconocimiento por las células T CD8. Se muestra un corte histológico de una muestra de cáncer de próstata humano que se ha teñido con un anticuerpo conjugado con peroxidasa contra moléculas de HLA de clase I. La tinción en color pardo que se correlaciona con la expresión de HLA de clase I está restringida a los linfocitos infiltrados y a las células del estroma de los tejidos. Las células tumorales que ocupan la mayor parte del corte histológico no muestran ninguna tinción. Fotografía cortesía de G. Stamp.

Durante la fase de equilibrio hay múltiples mecanismos mediante los cuales los tumores pueden no estimular una respuesta inmunitaria o evadirla cuando ocurre (véase la fig. 15-14). Los tumores tienden a ser inestables en términos genéticos y pueden perder sus antígenos por mutaciones; en presencia de una respuesta inmunitaria, los mutantes que han perdido antígenos y por tanto evaden la respuesta inmunitaria son los que serían seleccionados. Algunos tumores, como las neoplasias malignas del colon y cervicouterinas, pierden la expresión de una molécula del MHC de clase I específica (fig. 15-15), tal vez a través de la selección inmunológica por células T específicas para un péptido presentado por esa molécula del MHC de clase I. En estudios experimentales, cuando un tumor pierde la capacidad de expresar todas las moléculas del MHC de clase I ya no puede ser reconocido por las células T citotóxicas, aunque podría volverse susceptible a los linfocitos citolíticos naturales (NK) (fig. 15-16). Sin embargo, los tumores que pierden sólo una molécula del MHC de clase I podrían tener la capacidad para evitar el reconocimiento por las células T CD8 citotóxicas específicas y a la vez mantenerse resistente a los linfocitos NK, confiriendo una ventaja selectiva *in vivo*.

Sin embargo, otra forma en la cual los tumores podrían evadir el ataque inmunitario es reclutando los efectos depresores de las células T reguladoras. Se han encontrado células T_{reg} CD4 CD25 en diversos tipos de cáncer y bien pueden expandirse de forma específica en respuesta a antígenos tumorales. En modelos murinos de cáncer, la eliminación de las células T reguladoras aumenta la resistencia al cáncer, en tanto que su transferencia hacia un receptor negativo para T_{reg} permite el desarrollo de las neoplasias malignas. La expansión de las células T_{reg} CD4 CD25 también es la causa de la eficacia relativamente baja del tratamiento con IL-2 en el melanoma. Aunque aprobada para aplicación clínica, la IL-2 pro-

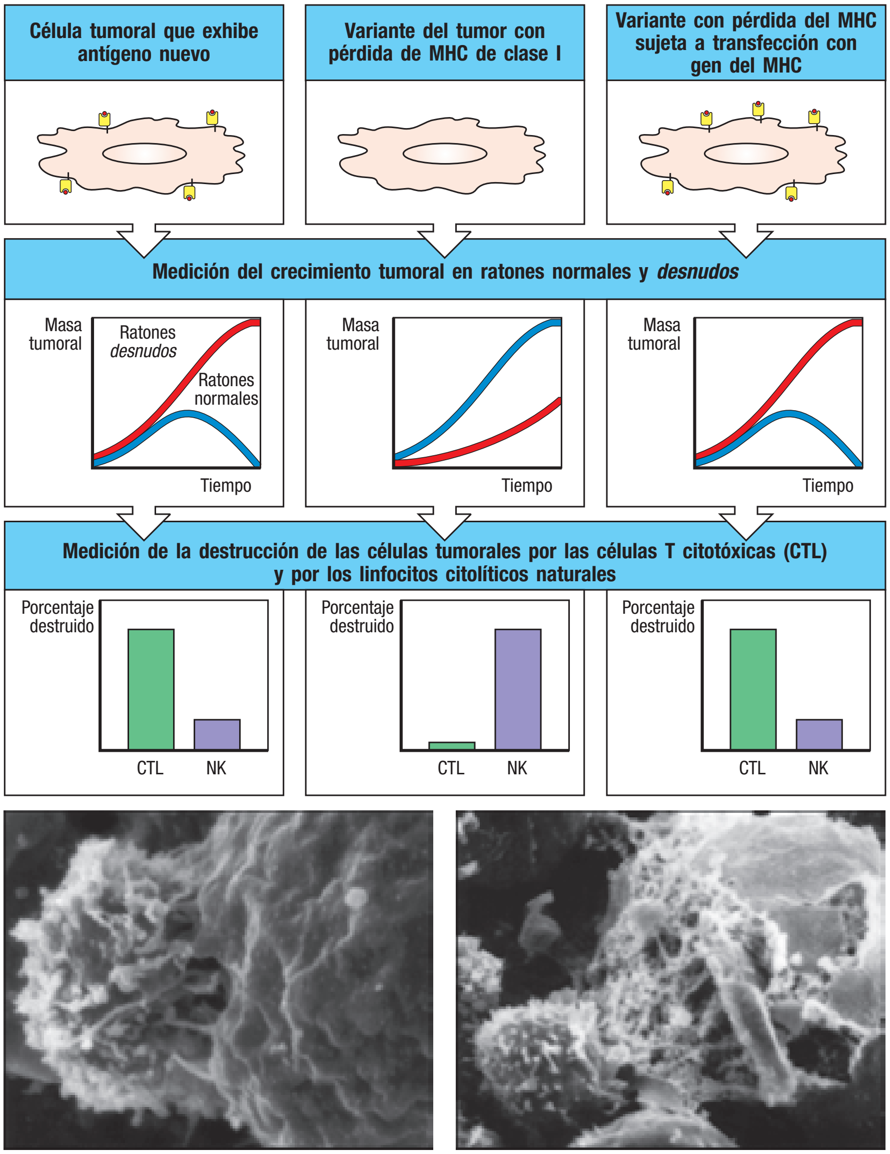

Célula tumoral que exhibe antígeno nuevo
Variante del tumor con pérdida de MHC de clase I
Variante con pérdida del MHC sujeta a transfección con gen del MHC
Medición del crecimiento tumoral en ratones normales y *desnudos*
Masa tumoral
Ratones *desnudos*
Ratones normales
Tiempo
Masa tumoral
Tiempo
Masa tumoral
Tiempo
Medición de la destrucción de las células tumorales por las células T citotóxicas (CTL) y por los linfocitos citolíticos naturales
Porcentaje destruido
CTL
NK
Porcentaje destruido
CTL
NK
Porcentaje destruido
CTL
NK

Fig. 15-16. Los tumores que pierden la expresión de todas las moléculas del MHC de clase I como un mecanismo para escapar de la vigilancia inmunitaria son más susceptibles a ser destruidos por los linfocitos citolíticos naturales. La regresión de los tumores trasplantados en gran parte se debe a las acciones de las células T citotóxicas (CTL), que reconocen los péptidos nuevos unidos a los antígenos del MHC de clase I en la superficie de la célula (cuadros de la izquierda). Los linfocitos citolíticos naturales tienen receptores inhibitorios que se unen a las moléculas de MHC de clase I, de manera que variantes del tumor que tienen bajas concentraciones de MHC de clase I (aunque menos sensibles a las células T citotóxicas CD8) se vuelven susceptibles a los linfocitos citolíticos naturales (paneles del centro). Los ratones *desnudos* carecen de células T pero tienen concentraciones más altas que las normales de linfocitos citolíticos naturales, de manera que los tumores que son sensibles a ellos tienen un menor crecimiento en los ratones *desnudos* que en los ratones normales. La transfección con genes de MHC de clase I puede restablecer tanto la resistencia a los linfocitos citolíticos naturales como la susceptibilidad a las células T citotóxicas CD8 (paneles de la derecha). Los paneles inferiores muestran micrografías electrónicas de linfocitos citolíticos naturales que atacan células leucémicas. Panel de la izquierda: poco después de unirse a la célula blanco, el linfocito NK habrá proyectado múltiples extensiones microvellosas y establecido una zona amplia de contacto con la célula leucémica. El linfocito citolítico natural es la célula más pequeña a la izquierda en las dos fotografías. Panel de la derecha: 60 minutos después de la mezcla pueden verse procesos microvellosos prolongados que se extienden desde el linfocito citolítico natural (abajo a la izquierda) hasta la célula leucémica, la cual presenta una lesión considerable; la membrana plasmática se ha enrollado y fragmentado. Fotografías cortesía de J. C. Hiserodt.

voca una respuesta favorable a largo plazo en relativamente pocos pacientes. Por tanto, un posible tratamiento adicional sería el agotamiento o la inactivación de las células T reguladoras en conjunto con la administración de IL-2.

Muchos tumores evaden una respuesta inmunitaria elaborando citocinas inmunosupresoras. El TGF-β fue identificado inicialmente en el sobrenadante de cultivo de un tumor (de ahí su nombre, factor de crecimiento transformador-β) y, según se ha observado, tiende a deprimir las respuestas inflamatorias de células T y la inmunidad celular, que son necesarias para controlar el crecimiento tumoral. Resulta interesante que también se ha demostrado que el TGF-β induce al desarrollo de células T reguladoras. Varios tumores de diferentes orígenes hísticos, como el melanoma, el carcinoma ovárico y el linfoma de células B, también han demostrado producir la citocina inmunosupresora IL-10, que puede reducir el desarrollo de las células dendríticas y su actividad así como inhibir de forma directa la activación de las células T.

Algunos tumores evaden el sistema inmunitario creando sus propios sitios con privilegio inmunitario (véase la sección 14-5). Crecen en nódulos rodeados por barreras físicas como colágeno y fibrina. Estos tumores pueden ser invisibles para el sistema inmunitario, el cual, por tanto, ignora su existencia, y pueden crecer de esta manera hasta que la masa tumoral es demasiado grande para contro-

Fig. 15-17. Las proteínas expresadas de forma selectiva en tumores humanos son antígenos candidatos de rechazo tumoral. Se ha demostrado que todas las moléculas aquí presentadas son reconocidas por las células T citotóxicas producidas por los pacientes con el tipo de tumor enlistado.

Los antígenos de rechazo tumoral potencial tienen diversos orígenes

Clase de antígeno	Antígeno	Características del antígeno	Tipo de tumor
Oncogén mutado específico de tumor o supresor de tumor	Cinasa 4 dependiente de ciclina	Regulador del ciclo celular	Melanoma
	Catenina β	Relevo en la vía de transducción de señales	Melanoma
	Caspasa-8	Regulador de la apoptosis	Carcinoma de células escamosas
	Ig de superficie/ idiotipo	Anticuerpo específico después de reordenamientos génicos en la clona de células T	Linfoma
Célula germinal	MAGE-1 MAGE-3	Proteínas testiculares normales	Melanoma mamario Glioma
Diferenciación	Tirosinasa	Enzima en la vía de la síntesis de melanina	Melanoma
Expresión génica anormal	HER-2/neu	Tirosincinasa receptora	Mamario Ovárico
	Tumor de Wilms	Factor de transcripción	Leucemia
Modificación postraduccional anormal	MUC-1	Mucina subglucosilada	Mamario Pancreático
Modificación postranscripcional anormal	GP100 TRP2	Retención de intrones en el mRNA	Melanoma
Proteína oncovírica	HPV de tipo 16, proteínas E6 y E7	Productos génicos de transformación vírica	Carcinoma cervicouterino

larla, aun cuando se destruya la barrera física o sobrevenga inflamación. En consecuencia, hay muchas formas diferentes en las cuales los tumores evitan el reconocimiento y la destrucción por el sistema inmunitario.

15-16 Las células T pueden reconocer antígenos específicos en tumores humanos y se está probando la transferencia adoptiva de células T en pacientes con cáncer

Los antígenos de rechazo tumoral reconocidos por el sistema inmunitario son péptidos de proteínas de células tumorales que son presentados a las células T por medio de las moléculas del MHC (véase la sección 15-14). Estos péptidos se convierten en blancos de una respuesta de célula T específica de tumor aun cuando también pueden presentarse en tejidos normales. Por ejemplo, las estrategias para desencadenar inmunidad contra los antígenos relevantes en pacientes con melanoma pueden provocar vitíligo, una destrucción autoinmunitaria de células pigmentadas en la piel sana. Varias categorías de antígenos de rechazo tumoral pueden distinguirse y se dan ejemplos de cada una de ellas en la figura 15-17. La primera categoría consiste en antígenos que son estrictamente específicos de tumores. Estos

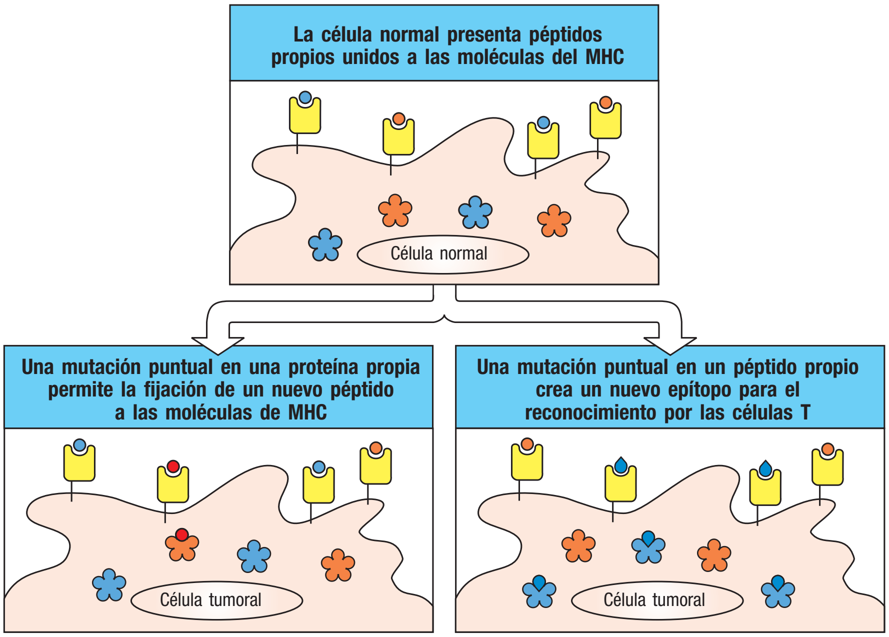

La célula normal presenta péptidos propios unidos a las moléculas del MHC
Célula normal
Una mutación puntual en una proteína propia permite la fijación de un nuevo péptido a las moléculas de MHC
Célula tumoral
Una mutación puntual en un péptido propio crea un nuevo epítopo para el reconocimiento por las células T
Célula tumoral

Fig. 15-18. Los antígenos de rechazo tumoral pueden surgir por mutaciones puntuales en las proteínas propias, que ocurren durante el proceso de oncogénesis. En algunos casos una mutación puntual en una proteína propia puede permitir que un nuevo péptido se asocie con moléculas del MHC de clase I (panel inferior izquierdo). En otros casos, una mutación puntual que se presenta en un péptido propio que puede unirse a proteínas propias del MHC ocasiona la excreción de un nuevo epítopo para la fijación de células T (panel inferior derecho). En los dos casos, estos péptidos mutados no habrán inducido tolerancia por la deleción clonal de las células T en desarrollo y pueden ser reconocidos por células T maduras.

antígenos son el resultado de mutaciones puntuales o de reordenamientos génicos, que a menudo surgen como parte del proceso de oncogénesis. Las mutaciones puntuales pueden desencadenar una respuesta de célula T al permitir la unión *de novo* de un péptido a las moléculas del MHC de clase I o al crear un nuevo epítopo para las células T por la modificación de un péptido que ya fija moléculas de la clase I (fig. 15-18). Sin embargo, estos péptidos mutantes pueden asociarse sólo con debilidad a moléculas del MHC o no procesarse en forma apropiada y por tanto tienen menos capacidad para estimular una respuesta eficaz. En los tumores de células B y en los de células T, que derivan de clonas individuales de linfocitos, una clase especial de antígeno específico de tumor comprende los idiotipos (véase el apéndice I, sección A-10) únicos para el receptor de antígeno expresado por la clona.

La segunda categoría comprende proteínas codificadas por genes que en general son expresados sólo en las células germinales masculinas, que no expresan moléculas del MHC y por tanto no pueden presentar péptidos de estas moléculas a las células T. Las células tumorales muestran alteraciones difusas en la expresión génica, incluida la activación de genes que codifican la síntesis de proteínas de la célula germinal, como los antígenos MAGE en los melanomas (véase la fig. 15-17). Los péptidos derivados de éstos pueden ser presentados a las células T por las moléculas del MHC de clase I de la célula tumoral; estas proteínas de la célula germinal son por tanto efectivamente específicas de tumor en su expresión como antígenos (fig. 15-19).

La tercera categoría de antígenos de rechazo del tumor comprende los antígenos de diferenciación codificados por genes que son expresados sólo en tipos específicos de tejidos. Los mejores ejemplos de éstos son los antígenos de diferenciación que se expresan en los melanocitos y en las células del melanoma; varios de estos antígenos son proteínas en las vías que producen el pigmento negro melanina. La cuarta categoría consta de antígenos que se expresan de forma muy excesiva en las células tumorales en comparación con sus contrapartes normales (véase la fig. 15-19). Un ejemplo es HER-2/neu (también conocido como c-Erb-2), que es una tirosincinasa receptora homóloga al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Este receptor se expresa en exceso en muchos adenocarcinomas, entre los que se incluyen neoplasias malignas de las mamas y de los ovarios, donde está vinculado con un pronóstico desfavorable. Se han encontrado células T citotóxicas CD8-positivas restringidas al MHC de clase I infiltrando tumores sólidos que expresan en demasía HER-2/neu pero no tienen la capacidad de destruir tales tumores *in vivo.* La quinta categoría de antígenos de rechazo de tumor comprende moléculas que despliegan modificaciones postraduccionales anormales. Un ejemplo es la

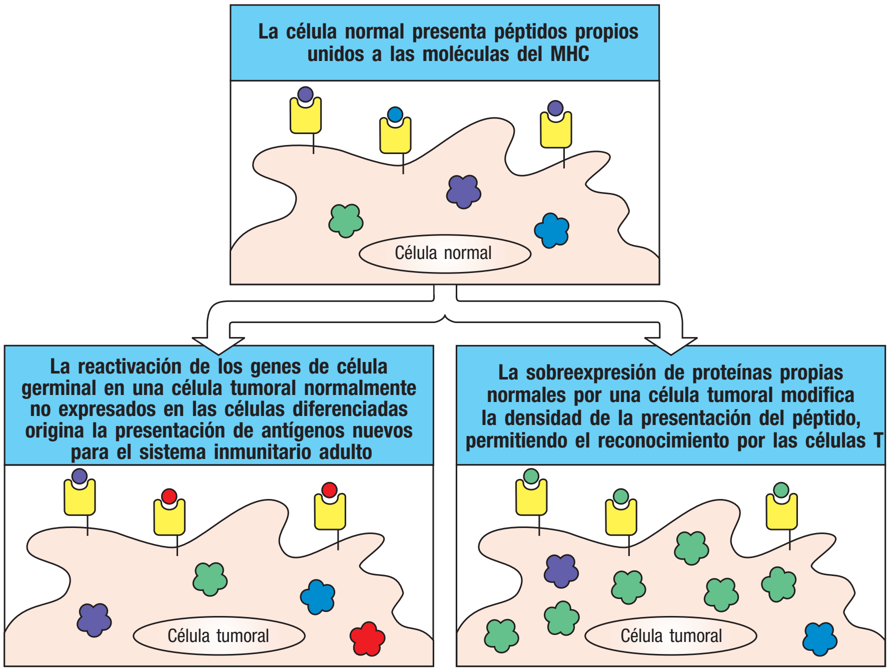

La célula normal presenta péptidos propios unidos a las moléculas del MHC
Célula normal
La reactivación de los genes de célula germinal en una célula tumoral normalmente no expresados en las células diferenciadas origina la presentación de antígenos nuevos para el sistema inmunitario adulto
Célula tumoral
La sobreexpresión de proteínas propias normales por una célula tumoral modifica la densidad de la presentación del péptido, permitiendo el reconocimiento por las células T
Célula tumoral

Fig. 15-19. Los antígenos de rechazo tumoral son péptidos de proteínas celulares presentados por moléculas del MHC de la clase I propias. Esta figura muestra dos formas en las cuales los antígenos de rechazo tumoral pueden surgir de proteínas no mutadas. En algunos casos, las proteínas que normalmente se expresan sólo en los tejidos masculinos de células germinales las expresan células tumorales (panel inferior izquierdo). Puesto que estas proteínas normalmente se expresan sólo durante el desarrollo de las células germinales y en aquellas que carecen de antígenos del MHC, las células T no toleran estos antígenos propios y pueden responder a ellos como si fuesen proteínas extrañas. En otros tumores, la expresión excesiva de una proteína propia aumenta la densidad de presentación de un péptido propio normal en las células tumorales (panel inferior derecho). A continuación estos péptidos son presentados en concentraciones lo bastante altas para ser reconocidos por células T de baja avidez. Suele ocurrir que la misma célula germinal o que las proteínas propias se expresen de forma excesiva en muchos tumores de un origen hístico determinado, originando así antígenos de rechazo tumoral compartidos.

mucina glucosilada de manera insuficiente, MUC-1, que expresan varios tumores, entre los que se incluyen neoplasias malignas de las mamas y del páncreas. La sexta categoría comprende proteínas nuevas que son generadas cuando uno o más intrones son retenidos en el mRNA, lo que ocurre en el melanoma. Las proteínas codificadas por los oncogenes víricos comprenden la séptima categoría de antígeno de rechazo de tumor. Estas proteínas oncovíricas pueden tener una función decisiva en el proceso oncogénico y, debido a que son extrañas, pueden evocar una respuesta de célula T. Son ejemplos las proteínas del virus del papiloma humano de tipo 16, E6 y E7, que se expresan en el carcinoma cervicouterino (véase la sección 15-18).

Si bien cada una de estas categorías de antígenos de rechazo de tumor puede evocar una respuesta antitumoral *in vitro* e *in vivo*, es excepcional que tal respuesta pueda eliminar de forma espontánea un tumor establecido. La meta de la inmunoterapia contra el tumor es aprovechar y aumentar tales respuestas para tratar de manera más eficaz el cáncer. La remisión espontánea en ocasiones observada en el melanoma maligno y en el carcinoma de células renales, aun cuando la enfermedad esté muy avanzada, ofrece la esperanza de que sea posible lograr esta meta.

En el melanoma, se descubrieron antígenos específicos de tumor mediante el cultivo de células tumorales radiadas con linfocitos autólogos, una reacción conocida como cultivo mixto de células tumorales y linfocitos. Para tales cultivos pudieron identificarse células T citotóxicas que destruirían, en una forma restringida por el MHC, células tumorales portadoras del antígeno específico del tumor de interés. Se han estudiado con detalle melanomas mediante esta metodología. Las células T citotóxicas reactivas contra péptidos del melanoma han sido clonadas y utilizadas para caracterizar los melanomas mediante el ordenamiento de los antígenos específicos de tumor desplegados. Estos estudios han descubierto tres hallazgos importantes. En primer lugar, los melanomas portan por lo menos cinco antígenos diferentes que pueden ser reconocidos por las células T citotóxicas. En segundo lugar, las células T citotóxicas reactivas contra los antígenos del melanoma no se expanden *in vivo,* lo que indica que estos antígenos no son inmunógenos en dichas condiciones. En tercer lugar, la presencia de células T citotóxicas específicas puede seleccionar contra la expresión de estos antígenos *in vitro* y es probable que también *in vivo.* Estas observaciones ofrecen esperanzas para la inmunoterapia contra los tumores, una indicación de que estos antígenos naturalmente no son muy inmunógenos y también advierten la posibilidad de seleccionar, *in vivo*, células tumorales que pueden escapar al reconocimiento y a la destrucción por las células T citotóxicas.

Compatible con estos datos es la observación de que las células T específicas de melanoma pueden propagarse desde los linfocitos de la sangre periférica, a partir de linfocitos que infiltran tumores, o mediante el drenaje de los ganglios linfáticos de los pacientes en quienes crece el melanoma. Resulta interesante que ninguno de los péptidos reconocidos por estas células T derivan de proteínas codificadas por los protooncogenes mutantes o por genes supresores de tumores que probablemente intervienen en la transformación inicial de la célula sana en cancerosa, aunque algunos son productos de otros genes mutantes. El resto deriva de proteínas normales pero ahora son desplegados en las células tumorales en niveles detectables por las células T por primera vez. Por ejemplo, los antígenos de la familia MAGE no se expresan en ningún tejido adulto normal, con la excepción de los testículos, que es un sitio inmunológicamente privilegiado (fig. 15-17). Tal vez representan antígenos de desarrollo inicial que se expresan de nuevo en el proceso de génesis tumoral. Sólo una minoría de los pacientes con melanoma tiene células T reactivas a los antígenos MAGE, lo que indica que éstos no son expresados o no son inmunógenos en la mayoría de los casos.

Los antígenos de melanoma más comunes son péptidos de la enzima tirosinasa o de otras tres proteínas, gp100, MART1 y gp75. Éstos son antígenos de diferenciación específicos para el linaje de melanocitos a partir del cual surgen los melanomas. Es probable que la expresión excesiva de estos antígenos en las células tumorales lleve a una densidad anormalmente elevada de complejos péptido específico:MHC y esto los vuelva inmunógenos. Si bien los antígenos de rechazo tumoral suelen presentarse como péptidos que forman complejos con las moléculas del MHC de clase I, se ha demostrado que la tirosinasa estimula las respuestas de las células T CD4 en algunos pacientes con melanoma al ser ingeridas y presentadas por las células que expresan moléculas del MHC de clase II. Es conveniente advertir que es probable que tanto las células T CD4 como las CD8 sean de importancia para lograr el control inmunitario de los tumores. Las células CD8 pueden destruir a las células tumorales de manera directa, en tanto que las células T CD4 intervienen en la activación de las células T citotóxicas CD8 y el establecimiento de la memoria. Las células T CD4 también pueden destruir células tumorales por medio de las citocinas que secretan, como el TNF-α.

Además de los antígenos tumorales humanos que se ha demostrado inducen respuestas de células T citotóxicas (véase la fig. 15-17), muchos otros antígenos de rechazo tumoral putativos se han identificado al estudiar la base molecular del desarrollo del cáncer. Algunos de ellos son los productos de los oncogenes celulares mutados o de los supresores tumorales, como Ras y p53, y también las proteínas de fusión, como la tirosincinasa Bcr-Abl que es resultado de la translocación cromosómica (t9;22) que se encuentra en la leucemia mieloide crónica (CML). Es interesante que, en cada caso, no se haya identificado ninguna respuesta de célula T citotóxica específica cuando los linfocitos del paciente son cultivados con células tumorales que portan estos antígenos mutados.

Cuando está presente en las células de CML, la molécula de HLA de clase I, HLA-A*0301 puede desplegar un péptido derivado del sitio de fusión entre Bcr y Abl. Este péptido se detectó mediante una técnica potente conocida como inmunogenética "inversa", en la cual los péptidos eluidos de los surcos de las variantes polimorfas de las moléculas del MHC son recuperados y se determina su secuencia utilizando espectrometría de masas de gran sensibilidad, lo que permite la identificación de las secuencias de los péptidos fijados por las moléculas del MHC. Se ha utilizado la técnica para detectar péptidos fijados por HLA de otros antígenos tumorales, por ejemplo, péptidos derivados de MART1 y antígenos tumorales gp100 de melanomas. Asimismo, se han utilizado para identificar secuencias de péptidos putativos para la vacunación contra las enfermedades infecciosas.

Las células T específicas del péptido de fusión Bcr-Abl pueden identificarse en la sangre periférica de pacientes con CML mediante el empleo como tetrámeros de ligandos específicos de HLA-A*0301 que portan el péptido (véase el Apéndice 1, sección A-28). Las células T citotóxicas específicas para éste y otros antígenos tumorales pueden seleccionarse *in vitro* mediante el uso de péptidos derivados de las porciones de estas proteínas oncógenas que experimentaron mutación o fusión; estas células T citotóxicas pueden reconocer y destruir células tumorales.

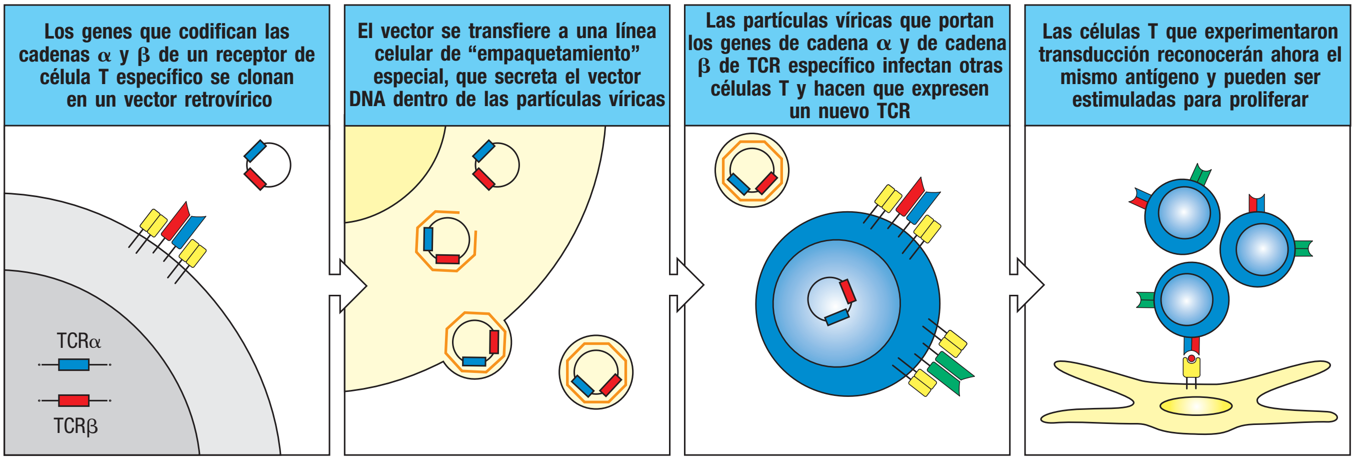

Los genes que codifican las cadenas α y β de un receptor de célula T específico se clonan en un vector retrovírico
TCRα
TCRβ
El vector se transfiere a una línea celular de "empaquetamiento" especial, que secreta el vector DNA dentro de las partículas víricas
Las partículas víricas que portan los genes de cadena α y de cadena β de TCR específico infectan otras células T y hacen que expresen un nuevo TCR
Las células T que experimentaron transducción reconocerán ahora el mismo antígeno y pueden ser estimuladas para proliferar

Fig. 15-20. Transferencia retrovírica de genes del receptor de célula T. Las secuencias de DNA retrovírico experimentan transfección en células empaquetadoras (productoras de viriones) para producir partículas víricas. Los linfocitos de la sangre periférica son policlonalmente activados, utilizando anticuerpos anti-CD3 o corpúsculos revestidos con anticuerpos anti-CD3/CD28. Dos días después de la activación, los linfocitos son expuestos a las partículas víricas y cinco días después de la activación, la expresión del receptor de célula B puede demostrarse mediante análisis de FACS. La estimulación antigénica *in vitro* o *in vivo* lleva a la expansión de las células que expresan el receptor de célula T introducido.

Después de un trasplante de médula ósea para tratar la CML, los linfocitos maduros del donador de médula ósea administrados al paciente mediante infusión ayudan a eliminar cualquier tumor residual. A esta técnica se le conoce como infusión de linfocitos de donador (DLI). En la actualidad, no está claro en qué medida la respuesta clínica se debe a un efecto de "injerto contra hospedador", en la cual los linfocitos donados responden a los antígenos expresados en las células leucémicas, o si es importante una respuesta antileucémica específica (véase la sección 14-35). Es alentador que haya sido posible separar las células T *in vivo* que median un efecto de "injerto contra huésped" o de "injerto contra leucemia". La capacidad para sensibilizar las células donadas contra los péptidos específicos de leucemia ofrece la posibilidad de mejorar el efecto antileucémico y a la vez de minimizar el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador.

En la actualidad hay buenos motivos para creer que la inmunoterapia con células T contra antígenos tumorales es un enfoque clínico factible. El tratamiento con células T adoptivas implica la expansión *ex vivo* de células T de tumores específicos en grandes cantidades y la infusión de éstas a los pacientes. Las células se expanden *in vitro* mediante el cultivo con IL-2, anticuerpos anti-CD3 y células presentadoras de antígeno alogénico, que proporcionan una señal coestimuladora. El tratamiento con células T adoptivas es más eficaz si el paciente está inmunodeprimido antes del tratamiento y sus efectos son intensificados con la administración general de IL-2. Las células T dirigidas a tumores malignos que expresan antígenos del virus de Epstein-Barr (EBV) también pueden expandirse de una manera específica de antígeno mediante el empleo de linajes de células linfoblastoides B transformadas por EBV y derivadas del paciente. Otra técnica que ha despertado gran interés es transferir genes de receptor de célula T específica de tumor utilizando vectores retrovíricos en las células T de los pacientes antes de su reinfusión. Esto puede tener efectos duraderos a consecuencia de la capacidad de las células T para convertirse en células de memoria y no es necesaria la histocompatibilidad debido a que las células transfundidas derivan del paciente (fig. 15-20).

15-17 Anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, solos o vinculados con toxinas, pueden controlar el crecimiento tumoral

El advenimiento de los anticuerpos monoclonales sugirió la posibilidad de elegir como objetivo tumores y destruirlos con anticuerpos contra antígenos específicos de tumores (fig. 15-21). Este método depende de identificar un antígeno específico de tumor que sea una molécula de superficie celular. Algunas de las moléculas de la superficie celular elegidas como objetivo en los ensayos clínicos se muestran en la figura 15-22 y en la actualidad se ha autorizado la aplicación de algunos de estos tratamientos. Se han comunicado algunos resultados notables en el tratamiento del cáncer de mama con un anticuerpo monoclonal humanizado de nombre trastuzumab, que se dirige de forma específica al receptor HER-2/neu, el cual se expresa de forma excesiva en casi una cuarta parte de los pacientes con cáncer de

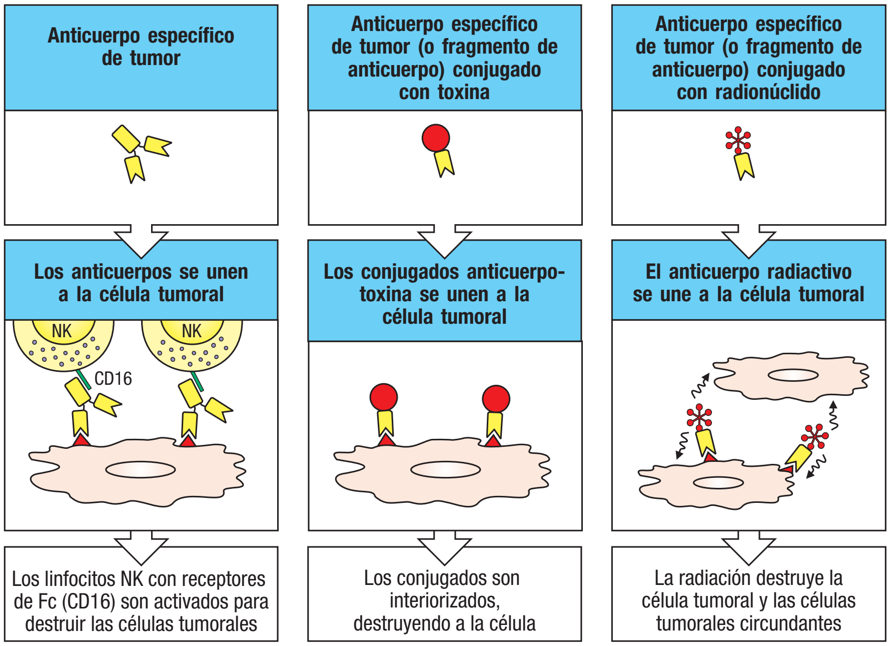

Anticuerpo específico de tumor
Anticuerpo específico de tumor (o fragmento de anticuerpo) conjugado con toxina
Anticuerpo específico de tumor (o fragmento de anticuerpo) conjugado con radionúclido
Los anticuerpos se unen a la célula tumoral
Los conjugados anticuerpo-toxina se unen a la célula tumoral
El anticuerpo radiactivo se une a la célula tumoral
NK
NK
CD16
Los linfocitos NK con receptores de Fc (CD16) son activados para destruir las células tumorales
Los conjugados son interiorizados, destruyendo a la célula
La radiación destruye la célula tumoral y las células tumorales circundantes

Fig. 15-21. Se han utilizado anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos específicos de tumores para ayudar a eliminar las neoplasias. Los anticuerpos específicos de tumores de los isotipos correctos pueden producir lisis de células tumorales incorporando células efectoras como los linfocitos citolíticos naturales, activándolos a través de los receptores de Fc (paneles izquierdos). Otra estrategia ha sido acoplar el anticuerpo a una toxina potente (paneles centrales). Cuando el anticuerpo se une a la célula tumoral y experimenta endocitosis, la toxina es liberada de él y puede destruir a dicha célula. Si el anticuerpo se acopla a un radioisótopo (paneles derechos), la unión del anticuerpo a una célula tumoral descargará una dosis de radiación suficiente para destruir la célula tumoral. Además, las células tumorales cercanas también podrían recibir una dosis de radiación letal, aun cuando no fijen el anticuerpo. Los fragmentos de anticuerpos han comenzado a sustituir los anticuerpos completos para el acoplamiento a toxinas o radioisótopos.

mama. Como se describió en la sección 15-16, la expresión excesiva es la causa de que HER-2/neu desencadene una respuesta de célula T antitumoral, aunque HER-2/neu también conlleva un pronóstico más desfavorable. Se considera que el trastuzumab funciona bloqueando la interacción entre el receptor y su ligando natural o mediante la regulación por decremento del grado de expresión del tumor. Los efectos de este anticuerpo pueden intensificarse cuando se combinan con quimioterapia estándar. Un segundo anticuerpo monoclonal que ha logrado resultados excelentes en el tratamiento de los linfomas de células B no Hodgkin es el anticuerpo anti-CD20 rituximab, que induce la apoptosis al unirse a CD20 en las células B (véase la sección 15-9).

Los tumores sólidos son mantenidos por el crecimiento de vasos sanguíneos dentro de ellos y la importancia de este proceso en la supervivencia del tumor se

Origen del tejido tumoral	Tipo de antígeno	Antígeno	Tipo de tumor
Linfoma/leucemia	Antígeno de diferenciación	CD5 Idiotipo CD52 (CAMPATH1)	Linfoma de células T Linfoma de células B Linfoma/leucemia de células T y de células B
	Receptor de señalización de célula B	CD20	Linfoma de células B no Hodgkin
Tumores sólidos	Antígenos de superficie celular Glucoproteína Carbohidrato	CEA, mucina-1 Lewis^y CA-125	Tumores epiteliales (mama, colon, pulmón) Tumores epiteliales Carcinoma ovárico
	Receptores de factor de crecimiento	Receptor de factor de crecimiento epidérmico HER-2/neu Receptor de IL-2 Factor de crecimiento endotelial vascular (VGEF)	Tumores de pulmón, mama, cabeza y cuello Tumores de mama y ováricos Tumores de células T y de células B Cáncer de colon Pulmón, próstata, mama
	Antígeno extracelular del estroma	FAP-α Tenascina Metaloproteinasas	Tumores epiteliales Glioblastoma multiforme Tumores epiteliales

Fig. 15-22. Ejemplos de antígenos tumorales que han sido elegidos como objetivo mediante anticuerpos monoclonales en ensayos terapéuticos. CEA, antígeno carcinoembrionario.

ilustra por los efectos de elegir como fin terapéutico el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una citocina necesaria para el crecimiento de los vasos sanguíneos. Se observaron mejoras significativas en la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal avanzado cuando se trataron con un anticuerpo anti-VEGF humanizado, bevacizumab, combinado con quimioterapia estándar. Este anticuerpo, aunado a otro, cetuximab, que se dirige específicamente al receptor de EGF, hoy está aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Los problemas con los anticuerpos monoclonales específicos de tumor o selectivos de tumor, como agentes terapéuticos, incluyen la variación antigénica del tumor (véase la fig. 15-13), la destrucción ineficiente de las células después de fijar el anticuerpo monoclonal, la penetración ineficiente del anticuerpo en la masa tumoral (lo que puede mejorarse mediante el empleo de pequeños fragmentos de anticuerpo) y los antígenos blanco solubles que acaban con el anticuerpo. El primer problema a menudo puede soslayarse vinculando el anticuerpo a una toxina y produciendo un reactivo denominado **inmunotoxina** (véase la fig. 15-21): dos toxinas favorecidas son la cadena A de la ricina y la toxina de *Pseudomonas.* El anticuerpo debe interiorizarse para permitir la división de la toxina del anticuerpo en el compartimiento endocítico, haciendo posible que la cadena de la toxina penetre y destruya a la célula. Las toxinas acopladas a anticuerpos nativos han tenido un éxito limitado en el tratamiento del cáncer, pero los fragmentos de anticuerpo como las moléculas de Fv de cadena individual (véase la sección 3-3) muestran perspectivas favorables. Un ejemplo de una inmunotoxina exitosa es el anticuerpo anti-CD22 de Fv recombinante fusionado a un fragmento de toxina de *Pseudomonas.* Éste indujo remisiones completas en dos tercios de un grupo de pacientes con un tipo de leucemia de células B conocida como leucemia de células pilosas, en la cual la enfermedad era resistente a la quimioterapia estándar.

Otros dos enfoques en los que se utilizan conjugados de anticuerpo monoclonal implican la vinculación de la molécula de anticuerpo con fármacos quimioterapéuticos como la doxorrubicina o con radioisótopos. En el caso de un anticuerpo ligado a un fármaco, la especificidad del anticuerpo monoclonal para un antígeno de superficie celular en el tumor concentra el fármaco en el sitio del tumor. Después de la interiorización, el fármaco es liberado en los endosomas y ejerce su efecto citostático o citotóxico. Una variación de este método enfoque es anclar un anticuerpo a una enzima que metaboliza un profármaco no tóxico en el fármaco citotóxico activo, una técnica conocida como tratamiento con enzima/profármaco dirigido a anticuerpo (ADEPT). Esta técnica tiene la ventaja potencial de que una pequeña cantidad de la enzima, localizada por el anticuerpo en el tumor, puede generar mucho mayores cantidades del fármaco citotóxico activo en la cercanía inmediata de las células tumorales que podría acoplarse de forma directa al anticuerpo. Los anticuerpos monoclonales vinculados a los radioisótopos (véase la fig. 15-21) concentran la fuente radiactiva en el sitio del tumor. Esta estrategia se ha utilizado satisfactoriamente para tratar el linfoma de células B refractario con anticuerpos anti-CD20 vinculados a itrio-90 (ibritumomab tiuxetan). Los anticuerpos monoclonales acoplados a radioisótopos emisores de partículas γ también se han utilizado con buenos resultados para obtener imágenes de tumores con fines diagnósticos y para el seguimiento de su diseminación (fig. 15-23).

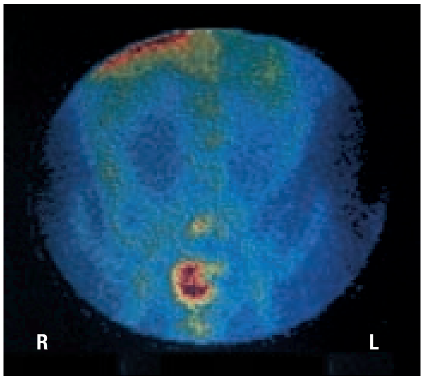


Fig. 15-23. Se puede detectar cáncer colorrectal recidivante con un anticuerpo monoclonal radiomarcado contra el antígeno carcinoembrionario. Un paciente con una posible recidiva de un cáncer colorrectal recibió una inyección intravenosa de un anticuerpo monoclonal marcado con indio-111 contra el antígeno carcinoembrionario. Se observa el tumor recidivante como dos manchas rojas situadas en la región pélvica. Los vasos sanguíneos están débilmente bosquejados por el anticuerpo circulante que no se ha unido al tumor. Cortesía de A.M. Peters.

Estos enfoques tienen la ventaja de que destruyen células tumorales circunvecinas, ya que el fármaco liberado o las emisiones radiactivas pueden afectar células adyacentes a las que se unen al anticuerpo. Por último, la combinación de anticuerpos monoclonales vinculados con toxinas, fármacos o radioisótopos, en conjunto con estrategias de vacunación dirigidas a inducir la inmunidad mediada por células T, podrían proporcionar inmunoterapia del cáncer más eficaz.

15-18 La intensificación de la respuesta inmunitaria a los tumores mediante la vacunación promete buenos resultados en la prevención y en el tratamiento del cáncer

El principal adelanto en las vacunas del cáncer desde la última edición de este libro ha sido en la prevención de un cáncer inducido por virus. Hacia finales del año 2005, un estudio aleatorizado extenso en el que participaron 12 167 mujeres demostró que una vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano (HPV) tenía 100% de eficacia para prevenir el cáncer endocervical causado por dos cepas fundamentales de HPV, HPV-16 y HPV-18, las cuales se interrelacionan con un 70% de los cánceres cervicouterinos.

No obstante, los intentos por utilizar vacunas para tratar tumores han sido muy desalentadores. Las vacunas basadas en antígenos tumorales son, en principio, el método ideal para la inmunoterapia del cáncer mediada por células T. Sin embargo, estas vacunas son difíciles de desarrollar; no está claro en qué medida los epítopos relevantes serán compartidos entre los tumores y los péptidos de antígenos de rechazo del tumor serán presentados sólo por los alelos de MHC específicos. Por tanto, para que sea eficaz, una vacuna antitumoral debe incluir una gama de antígenos tumorales. Por ejemplo, los antígenos MAGE-1 son reconocidos sólo por las células T en los pacientes con melanoma que expresan el haplotipo HLA-A1, pero en la actualidad se ha caracterizado la gama de proteínas de tipo MAGE que comprende epítopos de péptidos presentados por muchas moléculas de HLA de clase I y de clase II. Está claro que las vacunas antineoplásicas para tratamiento deben utilizarse sólo cuando la carga tumoral es baja, por ejemplo, después de cirugía y quimioterapia adecuadas.

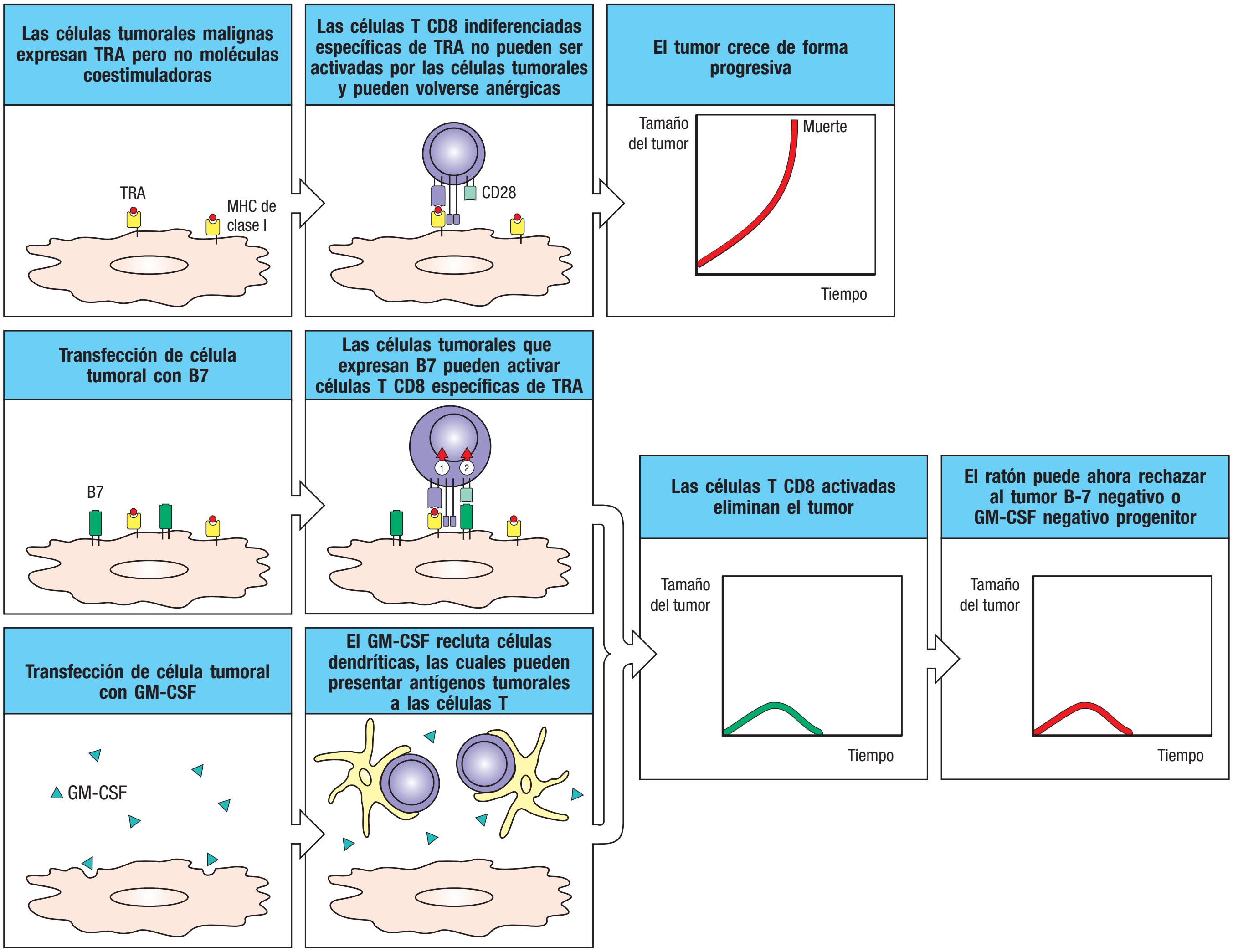
Hasta hace poco, la mayoría de las vacunas contra el cáncer había utilizado el tumor de cada paciente resecado mediante intervención quirúrgica como una fuente de antígenos para la vacuna. Estas vacunas creadas con células se preparan mediante la mezcla de células tumorales radiadas o extractos de tumor con coadyuvantes bacterianos como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o *Corynebacterium parvum,* lo que intensifica su inmunogenicidad (véase el apéndice I, sección A-4). Aunque la vacunación utilizando coadyuvantes de BCG ha tenido resultados variables, hay un renovado interés a consecuencia del mejor conocimiento de los receptores de tipo Toll. Se ha puesto a prueba la estimulación de los TLR-4 mediante el BCG y otros ligandos en el melanoma y en otros tumores sólidos. Asimismo, se ha utilizado DNA con secuencias CpG que se une al TLR-9 para aumentar la inmunogenicidad de las vacunas contra el cáncer.

Cuando se han identificado antígenos de rechazo tumoral candidatos, por ejemplo, en el melanoma, las estrategias de vacunación experimental incluyen el empleo de proteínas completas, vacunas peptídicas basadas en secuencias reconocidas por células T citotóxicas y células T auxiliares (administradas solas o presentadas por las propias células dendríticas del paciente) y virus recombinantes que codifican estos epítopos peptídicos. Los antígenos tumorales expresados por los linfomas de células B se consideran únicos y apropiados para la inmunoterapia basada en vacunas, pero este abordaje aún no ha tenido éxito clínico. Un nuevo método experimental para la vacunación antitumoral es el empleo de proteínas de choque térmico aisladas de células tumorales. El principio fundamental es que las proteínas de choque térmico funcionan como chaperones intracelulares para los péptidos antigénicos y hay pruebas de que existen receptores en la superficie de las células dendríticas que captan determinadas proteínas de choque térmico junto con cualquier péptido ligado. Esto transporta el péptido al interior de las vías procesadoras de antígenos provocando la presentación del péptido mediante las moléculas del MHC de clase I. Esta técnica experimental para la vacunación antitumoral ofrece la ventaja de que no depende del conocimiento de la naturaleza de los antígenos de rechazo tumoral relevantes, pero la desventaja de que las proteínas de choque térmico purificadas a partir de las células tumorales incluyen muchos péptidos, de manera que un antígeno de rechazo tumoral podría constituir sólo una pequeñísima fracción de estos péptidos.

Otro método experimental para la vacunación antitumoral en los ratones consiste en incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales mediante la introducción de genes que codifican moléculas coestimuladoras o citocinas. Esto tiene como propósito hacer que el tumor en sí sea más inmunógeno. En la figura 15-24 se muestra el esquema básico de tales experimentos. Una célula tumoral a la que se le ha transferido el gen que codifica la molécula B7 coestimuladora se implanta en un animal singénico. Estas células B7-positivas pueden activar las células T indiferenciadas específicas de tumor para que se conviertan en células T efectoras capaces de rechazar las células tumorales. También pueden estimular la proliferación adicional de las células efectoras que llegan al sitio de implantación. Estas células T pueden entonces dirigirse a las células tumorales aunque expresen B7 o no; esto puede demostrarse mediante la reimplantación de células tumorales no sometidas a transfección, que también son rechazadas. Sin embargo, B7 también puede activar CTLA-4, inhibiendo de esta manera las respuestas de célula T. El bloqueo de CTLA-4, utilizando anticuerpos anti-CTLA-4 ha demostrado algunas perspectivas favorables en el tratamiento del melanoma al producir una mayor activación de células T tanto auxiliares como citotóxicas, aunque también se han desarrollado fenómenos autoinmunitarios en estos pacientes. Una alternativa a B7 es el empleo del ligando de CD40; cuando el gen del ligando CD40 se sometió a transfección en las células tumorales esto pudo favorecer la maduración de células dendríticas, cebando así el sistema inmunitario.

El objetivo de la segunda estrategia, que consiste en introducir genes de citocina en los tumores de manera que secreten la citocina de interés, es atraer las células

Fig. 15-24. La transfección de tumores con el gen para B7 o para GM-CSF intensifica la inmunogenicidad tumoral. Un tumor que no expresa moléculas coestimuladoras no inducirá una respuesta inmunitaria, aun cuando podría expresar antígenos de rechazo tumoral (TRA), en virtud de que las células T CD8 y las indiferenciadas específicas para TRA no pueden ser activadas por el tumor. Por tanto, éste crece de forma progresiva en los ratones normales y al final destruye al hospedador (paneles superiores). Si tales células tumorales experimentan transfección con una molécula coestimuladora, por ejemplo B7, las células T CD8 específicas de TRA pueden ahora recibir tanto la señal 1 como la señal 2 de la misma célula y por tanto pueden activarse (paneles centrales). Se puede obtener el mismo efecto mediante la transfección del tumor con el gen que codifica GM-CSF, el cual atrae y estimula la diferenciación de precursores de células dendríticas (paneles inferiores). Estas dos estrategias se han puesto a prueba en ratones y se ha demostrado que desencadenan células T de memoria, aunque son más impresionantes los resultados con GM-CSF. Dado que las células CD8 específicas de TRA ahora han sido activadas, incluso las células tumorales B7 negativas o GM-CSF negativas originales pueden ser rechazadas.


Las células tumorales malignas expresan TRA pero no moléculas coestimuladoras
TRA
MHC de clase I
Las células T CD8 indiferenciadas específicas de TRA no pueden ser activadas por las células tumorales y pueden volverse anérgicas
CD28
El tumor crece de forma progresiva
Tamaño del tumor
Muerte
Tiempo
Transfección de célula tumoral con B7
B7
Las células tumorales que expresan B7 pueden activar células T CD8 específicas de TRA
1
2
Las células T CD8 activadas eliminan el tumor
Tamaño del tumor
Tiempo
El ratón puede ahora rechazar al tumor B-7 negativo o GM-CSF negativo progenitor
Tamaño del tumor
Tiempo
Transfección de célula tumoral con GM-CSF
GM-CSF
El GM-CSF recluta células dendríticas, las cuales pueden presentar antígenos tumorales a las células T

presentadoras de antígeno hacia el tumor, aprovechando la ventaja de las acciones paracrinas de las citocinas. En los ratones, las vacunas antitumorales más eficaces hasta el momento son las células tumorales que secretan factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que induce la diferenciación de precursores hematopoyéticos en células dendríticas y los atrae al sitio. Asimismo, se considera que el GM-CSF funciona como un coadyuvante, activando las células dendríticas. Se considera que estas células procesan los antígenos tumorales y migran hacia los ganglios linfáticos locales, donde inducen potentes respuestas antitumorales. Las células sujetas a transfección con B7 al parecer son menos potentes para inducir respuestas antitumorales, tal vez porque la médula ósea derivada de las células dendríticas expresa un mayor número de las moléculas necesarias para activar las células T indiferenciadas que las células tumorales con transfección de B7. Además, las células tumorales no comparten la capacidad especial de las células dendríticas para migrar hacia las zonas de célula T de los ganglios linfáticos, donde son óptimamente ubicadas para interaccionar con las células T indiferenciadas de paso (véase la sección 8-4). El GM-CSF ha tenido éxito limitado en los pacientes debido al carácter transitorio de la respuesta inmunitaria que estimula.

La potencia de las células dendríticas para activar las respuestas de célula T constituye el fundamento de otra estrategia de vacunación antitumoral. Se ha desarrollado en animales el empleo de células dendríticas cargadas de antígeno para estimular respuestas de células T citotóxicas a los tumores que son de utilidad terapéutica, y se han realizado los primeros ensayos en seres humanos con cáncer. Otros métodos que se estudian en la actualidad incluyen cargar las células dendríticas *ex vivo* con DNA que codifica el antígeno del tumor o con mRNA derivado de las células tumorales y el empleo de células tumorales apoptósicas o necróticas como fuentes de antígenos. La vacunación de células dendríticas contra los tumores es un campo de investigación muy activo y se están analizando muchas variables en estudios de fase inicial realizados en pacientes.

Resumen

Algunos tumores desencadenan respuestas inmunitarias específicas que suprimen o modifican su crecimiento. Un sistema inmunitario parcialmente funcional puede provocar la proliferación de tumores, lo que indica que el sistema inmunitario tiene una función importante en la supresión del desarrollo tumoral. Los tumores evaden o suprimen el sistema inmunitario de diversas maneras y en este campo las células T reguladoras han sido objeto de mucha atención. Se han desarrollado satisfactoriamente anticuerpos monoclonales para inmunoterapia tumoral en varios casos, entre los que se incluyen anticuerpos anti-CD20 para el linfoma de células B y anticuerpos anti-VEGF en el cáncer colorrectal. Asimismo, se han tratado de desarrollar vacunas que incorporan péptidos diseñados para generar respuestas de células T auxiliares y citotóxicas eficaces. La eficiencia de las células dendríticas para presentar antígenos tumorales ha mejorado mediante la pulsación de las células dendríticas del individuo *in vitro* con células tumorales modificadas o antígenos tumorales y después su reemplazo en el cuerpo. Este abordaje se ha extendido en experimentos realizados en animales a la transfección de células tumorales con genes que codifican moléculas coestimuladoras o citocinas que atraen y activan células dendríticas. La posibilidad de una erradicación casi total del cáncer cervicouterino ha avanzado mediante el desarrollo de una vacuna eficaz contra cepas específicas del virus del papiloma humano productor de cáncer.

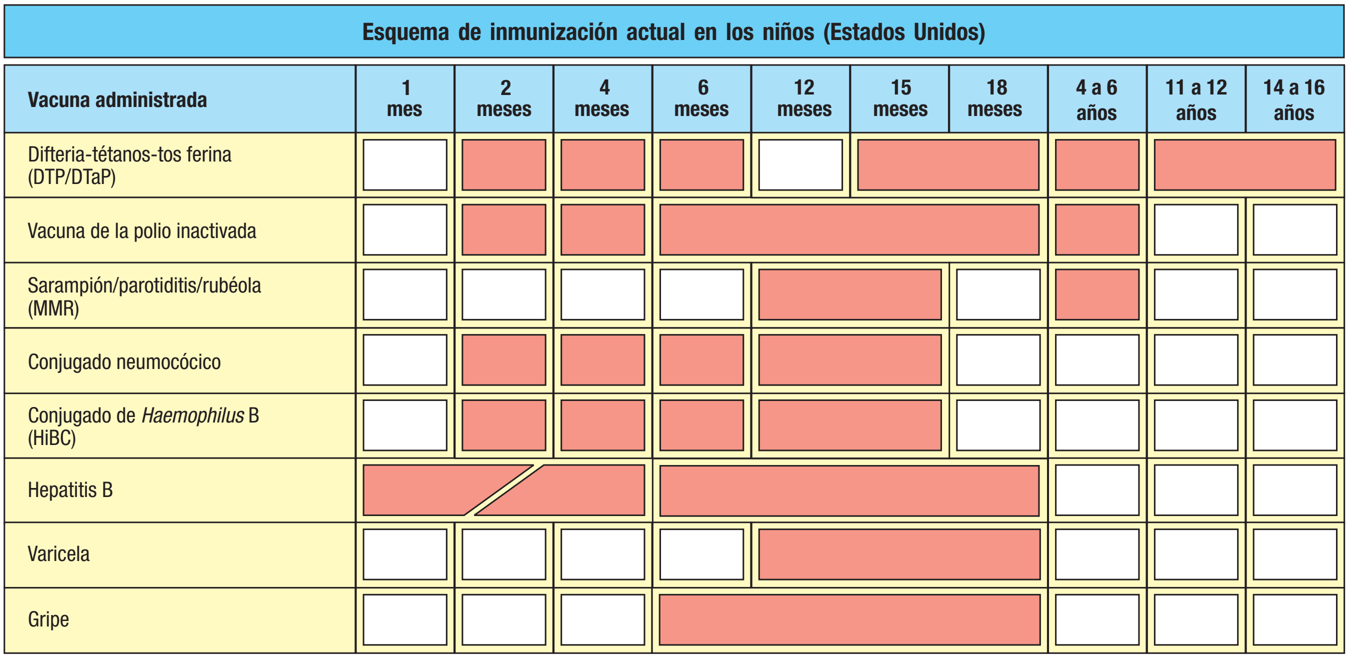
Manipulación de la respuesta inmunitaria para atacar infecciones

Las enfermedades infecciosas son la principal causa de defunción en todo el mundo (véase, por ejemplo, la fig. 11-2). Las dos contribuciones más importantes a la salud pública en los últimos 100 años han sido la mejora de las condiciones sanitarias y la vacunación, que en conjunto han reducido bastante los decesos por enfermedades infecciosas. La inmunología moderna creció a partir del éxito de las vacunas de Jenner y de Pasteur contra la viruela y el cólera aviar, respectivamente, y su mayor triunfo ha sido la erradicación mundial de la viruela, anunciada por la Organización Mundial de la Salud en 1980. Por desgracia, tal vez no se hayan visto las últimas consecuencias de esta enfermedad letal, en caso de que se hayan mantenido en laboratorios reservas del microorganismo de forma ilegal que cayeran en manos de terroristas. Como parte de un estado de preparación cautelosa, se mantienen reservas en todo el mundo de dosis de vacuna contra la viruela. En la actualidad se lleva a cabo una campaña mundial para erradicar la poliomielitis.

La inmunidad adaptativa a un agente infeccioso específico puede lograrse de diversas maneras. Una estrategia inicial consistió en producir de forma deliberada una infección leve con el microorganismo patógeno no modificado. Este fue el principio de la variolización, donde la inoculación de una pequeña cantidad de material desecado de una pústula de la viruela produciría una infección leve seguida de una protección duradera contra la infección reincidente. Sin embargo, la infección después de la variolización no siempre ha sido leve: sobrevino viruela fatal en casi 3% de los casos, lo cual no habría cumplido con los criterios modernos de seguridad. El logro de Jenner fue percatarse de que la infección con un análogo bovino de la viruela, el virus vaccinia (de *vacca,* término que en latín significa vaca), que provocaba viruela bovina, brindaba inmunidad protectora contra la viruela en seres humanos sin el riesgo de la enfermedad importante. Al proceso lo denominó **vacunación** y Pasteur, en su honor, extendió el término a la estimulación de protección contra otros agentes infecciosos. Los seres humanos no son hospedadores naturales del virus vaccinia, el cual establece sólo una infección subcutánea breve y limitada. Sin embargo, contiene antígenos que estimulan una respuesta inmunitaria que reacciona en forma cruzada con antígenos de la viruela y con ello confiere protección contra la enfermedad humana.

Esto estableció los principios generales de la vacunación segura y eficaz y el desarrollo de la vacuna a principios del siglo XX seguida de dos vías empíricas. La primera, la búsqueda de microorganismos **atenuados** con patogenia reducida, que estimularan la inmunidad protectora sin ocasionar enfermedad; la segunda, el desarrollo de vacunas basado en microorganismos muertos y, después, en componentes purificados de microorganismos que fueran tan eficaces como los microorganismos vivos completos. Las vacunas con microorganismos muertos eran convenientes porque toda vacuna de microorganismos vivos, aun el virus vaccinia, puede ocasionar infección general letal en personas con inmunosupresión.

Fig. 15-25. Esquemas de vacunación infantil recomendados (en rojo) en Estados Unidos. Cada barra roja denota un intervalo reciente durante el cual deberá administrarse una dosis de vacuna. Las barras que abarcan múltiples meses indican un rango de tiempo durante el cual se puede administrar la vacuna.



Esquema de inmunización actual en los niños (Estados Unidos)

Vacuna administrada	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	4 a 6 años	11 a 12 años	14 a 16 años
Difteria-tétanos-tos ferina (DTP/DTaP)	☐	🟥	🟥	🟥	☐	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥
Vacuna de la polio inactivada	☐	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	☐	☐
Sarampión/parotiditis/rubéola (MMR)	☐	☐	☐	☐	🟥	🟥	☐	🟥	☐	☐
Conjugado neumocócico	☐	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	☐	☐	☐	☐
Conjugado de *Haemophilus* B (HiBC)	☐	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	☐	☐	☐	☐
Hepatitis B	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	🟥	☐	☐	☐
Varicela	☐	☐	☐	☐	🟥	🟥	🟥	☐	☐	☐
Gripe	☐	☐	☐	🟥	🟥	🟥	🟥	☐	☐	☐

En la actualidad se considera la inmunización tan segura y tan importante que en la mayoría de los territorios de Estados Unidos es obligatorio que todos los niños sean inmunizados contra los virus del sarampión, la parotiditis y la poliomielitis mediante vacunas con microorganismos vivos atenuados y también contra las bacterias del tétanos (causado por *Clostridium tetani*), de la difteria (por *Corynebacterium diphtheriae*) y de la tos ferina (por *Bordetella pertussis*), con toxinas inactivadas o toxoides preparados a partir de dichos microorganismos (véase la fig. 1-33). Desde hace poco se cuenta con una vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo B, uno de los agentes causales de la meningitis. En la figura 15-25 se muestran los esquemas actuales de vacunación para niños en Estados Unidos. A pesar de estos logros tan impresionantes, aún hay muchas enfermedades que carecen de vacunas eficaces, según se muestra en la figura 15-26. Aun cuando una vacuna como aquella contra el sarampión puede usarse eficazmente en los países desarrollados, los problemas técnicos y los económicos pueden impedir su empleo generalizado en los países en vías de desarrollo, donde la mortalidad por estas enfermedades todavía es elevada. Por tanto, la creación de vacunas sigue siendo una meta importante en inmunología y en la segunda mitad del siglo XX se vio un cambio a un abordaje más racional basado en una comprensión molecular detallada de la patogenia microbiana, en el análisis de la respuesta protectora del hospedador a los microorganismos patógenos y en la comprensión de la regulación del sistema inmunitario para generar respuestas eficaces de células T y B.

15-19 Existen varios requisitos para una vacuna eficaz

Los principales requerimientos para una vacunación satisfactoria varían dependiendo de las características del microorganismo infeccioso. En el caso de los microorganismos extracelulares, el anticuerpo proporciona el mecanismo de adaptación más importante de la defensa del hospedador, en tanto que para el control de los microorganismos intracelulares también es esencial una respuesta de células T CD8 eficaz. La vacunación ideal proporciona defensa al hospedador en el punto de entrada del agente infeccioso; por tanto, la estimulación de la inmunidad de las mucosas es una meta importante de la vacunación contra muchos microorganismos que entran a través de superficies secretoras de moco.

La inmunidad protectora eficaz contra algunos microorganismos exige la presencia de anticuerpos preexistentes en el momento de la exposición a la infección. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas del tétanos y de la difteria se deben

Algunas infecciones en las cuales aún no se dispone de vacunas eficaces

Enfermedad	Mortalidad anual estimada
Paludismo	1 272 000
Esquistosomiasis	15 000
Infestación por helmintos intestinales	12 000
Tuberculosis	1 566 000
Enfermedad diarreica	1 798 000
Infecciones respiratorias	3 963 000
Infección por VIH/sida	2 777 000
Sarampión†	611 000

Fig. 15-26. Enfermedades en las cuales todavía se requieren vacunas eficaces. †Las vacunas de sarampión actuales son eficaces pero termosensibles, por lo que se dificulta su uso en los países tropicales. Datos de mortalidad calculados para 2002 del informe de Salud Mundial de 2004 (Organización Mundial de la Salud).

por completo a los efectos de exotoxinas demasiado potentes (véase la fig. 9-23) y es necesario el anticuerpo preexistente contra la exotoxina para lograr una defensa contra estas enfermedades. De hecho, la exotoxina tetánica es tan poderosa que la pequeñísima cantidad que puede ocasionar enfermedad puede ser insuficiente para lograr una respuesta inmunitaria protectora. Esto significa que incluso quienes sobreviven al tétanos necesitan ser vacunados para estar protegidos contra el riesgo de recidivas. También se necesitan anticuerpos preexistentes para proteger contra algunos microorganismos patógenos intracelulares, como el virus de la poliomielitis, que infecta células del hospedador fundamentales en un periodo breve después de entrar en el organismo y no es controlado con facilidad por las células T una vez que se ha documentado la infección intracelular.

Las respuestas inmunitarias a los agentes infecciosos por lo general involucran anticuerpos dirigidos a múltiples epítopos y sólo algunos de estos anticuerpos confieren protección. Los epítopos de célula T específicos reconocidos también pueden afectar la naturaleza de la respuesta. Por ejemplo, según se vio en el capítulo 12, el epítopo predominante reconocido por las células B después de la vacunación con el virus respiratorio sincitial induce una respuesta inflamatoria vigorosa pero no logra generar anticuerpos neutralizantes y por tanto ocasiona alteraciones sin protección. En consecuencia, una vacuna eficaz debe inducir la generación de anticuerpos y de células T dirigidas a los epítopos correctos. Por lo que respecta a algunas de las técnicas de vacunación modernas, en las cuales sólo se utiliza un epítopo, o varios, esta consideración es muy importante.

Una vacuna exitosa debe cumplir con numerosos requisitos adicionales muy importantes (fig. 15-27). En primer lugar, debe ser segura. Las vacunas deben administrarse a un gran número de personas, de las cuales es probable que relativamente pocas fallezcan, e incluso algunas pueden contraer la enfermedad que la vacuna pretende prevenir. Esto significa que incluso un nivel bajo de toxicidad es inaceptable. En segundo lugar, la vacuna debe ser capaz de producir inmunidad protectora en una muy elevada proporción de las personas a las que se les administra. En tercer lugar, dado que no es práctico administrar vacunaciones de "refuerzo" regulares a poblaciones rurales extensas o dispersas, una vacuna exitosa debe generar memoria inmunitaria prolongada. Esto significa que la vacuna debe cebar tanto a las células B como a las T. En cuarto lugar, las vacunas deben ser muy económicas para que se puedan administrar a grandes poblaciones. Las inmunizaciones representan una de las medidas más rentables de la asistencia sanitaria, pero este beneficio se ve mermado a medida que aumenta el costo por dosis.

Un programa de vacunación eficaz proporciona inmunidad gregaria (al disminuir el número de miembros susceptibles de una población, el reservorio natural de individuos infectados en dicho grupo disminuye, reduciendo la probabilidad de que se transmita la infección). Por consiguiente, incluso los miembros no vacunados de una población pueden estar protegidos de la infección si la mayoría son vacunados. El efecto de inmunidad gregaria sólo se observa en niveles relativamente elevados de aplicación de la vacuna; en el caso de la parotiditis se calcula que es del orden de 80% y por debajo de este nivel pueden presentarse epidemias esporádicas. Esto se ilustra en el incremento espectacular de la parotiditis que ocurrió entre 2004 y 2005 en el Reino Unido en adultos jóvenes como consecuencia del uso variable a mediados de la década de 1990 de una vacuna contra sarampión/rubéola, en vez de la vacuna combinada contra sarampión/parotiditis/rubéola (MMR), cuyo abastecimiento escaseó en esa época.

Fig. 15-27. Hay varios criterios para una vacuna eficaz.

Características de vacunas eficaces	
Seguridad	La vacuna por sí misma no produce enfermedad ni muerte
Protección	La vacuna debe proteger contra la enfermedad como resultado de la exposición al microorganismo patógeno vivo
Desarrollo de protección sostenida	La protección contra la enfermedad debe persistir por varios años
Inducción de anticuerpos neutralizantes	Algunos microorganismos patógenos (como el virus de la polio) infectan linfocitos que no pueden reemplazarse (p. ej., neuronas). El anticuerpo neutralizante es esencial para prevenir la infección de tales células
Inducción de células T protectoras	Algunos microorganismos patógenos, sobre todo los intracelulares, son atacados de manera más eficaz mediante respuestas mediadas por células
Consideraciones prácticas	Bajo costo por dosis Estabilidad biológica Facilidad de administración Escasos efectos secundarios

15-20 La historia de la vacunación contra *Bordetella pertussis* ilustra la importancia de desarrollar una vacuna eficaz que se perciba como segura

La historia de la vacunación contra la bacteria que produce la tos ferina, *Bordetella pertussis,* constituye un buen ejemplo de los retos que representa desarrollar y difundir una vacuna eficaz. A principios del siglo XX la tos ferina mataba a casi 0.5% de los niños estadounidenses de menos de cinco años de edad. A principios de la década de 1930, un ensayo de una vacuna realizada a partir de células bacterianas enteras, muertas, en las Islas Faroe proporcionó pruebas de un efecto protector. En Estados Unidos, el empleo sistemático de una vacuna de célula entera en combinación con el toxoide de la difteria y el del tétanos (la vacuna DTP) de la década de 1940 produjo una declinación en la tasa de infección anual de 200 a menos de dos casos por cada 100 000 de la población. La primera vacunación con DTP típicamente se administró a los tres meses de edad.

La vacuna de célula entera para la tos ferina produce efectos secundarios, en particular eritema, dolor y edema en el sitio de la inyección; con menos frecuencia, la vacunación va seguida de fiebre y llanto persistente. Muy raras veces, sobrevienen convulsiones y un estado de somnolencia breve y de falta de respuesta y flaccidez. Durante la década de 1970, hubo una preocupación generalizada después de varias observaciones anecdóticas que señalaban que la encefalitis que originaba lesión cerebral irreversible muy raras veces podría presentarse tras la vacunación contra la tos ferina. En Japón, en 1972, alrededor de 85% de los niños recibieron la vacuna de la tos ferina y se comunicaron menos de 300 casos de esta enfermedad y ningún deceso. Como resultado de dos defunciones después de la vacunación en Japón en 1975, se suspendió temporalmente la DTP y luego se introdujo de nuevo con la primera vacunación a los dos años de edad en vez de a los tres meses. En 1979 se presentaron cerca de 13 000 casos de tos ferina y 41 defunciones. La posibilidad de que la vacuna contra la tos ferina muy raras veces produzca lesión cerebral grave se ha estudiado ampliamente y el consenso de los expertos es que dicha inmunización no es una causa fundamental de lesión cerebral. No hay duda de que hay una mayor morbilidad por la enfermedad que por la vacuna.

La percepción del público y de los médicos de que la vacunación contra la tos ferina de célula entera podría ser insegura fue un incentivo poderoso para desarrollar vacunas más seguras contra dicho padecimiento. El estudio de la respuesta inmunitaria natural a *B. pertussis* demostró que la infección inducía la formación de anticuerpos contra cuatro componentes de la bacteria, a saber, toxina de la tos ferina, hemaglutinina filamentosa, pertactina y antígenos fímbricos. La inmunización de ratones con estos antígenos en la forma purificada los protegía contra la inoculación. Esto ha llevado al desarrollo de vacunas de tos ferina no celulares, todas las cuales contienen toxoide de *B. pertussis* purificado, es decir, toxina inactivada mediante tratamientos químicos, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o formaldehído, o en tiempos más recientes mediante el procesamiento de la toxina con técnicas de ingeniería genética. Algunas también contienen uno o más antígenos de hemaglutinina filamentosa, pertactina y antígenos fímbricos. Las pruebas actuales demuestran que éstas probablemente tienen la misma eficacia que la vacuna de la tos ferina de célula entera y están libres de los efectos secundarios menores comunes de la vacuna de célula entera. Sin embargo, la vacuna no celular es más costosa y restringe por tanto su empleo en los países más pobres.

Las principales enseñanzas en la historia de la vacunación de la tos ferina son, primero, que las vacunas deben ser extremadamente seguras y exentas de efectos secundarios; en segundo lugar, que el público y la profesión médica deben percibir que la vacuna es segura; y en tercer lugar, que el estudio cuidadoso de las características de la respuesta inmunitaria protectora puede llevar a crear vacunas no celulares que son más seguras que las vacunas de célula entera pero igual de eficaces.

Las preocupaciones del público con relación a la vacunación siguen siendo importantes. Los temores injustificados de un vínculo entre la vacuna de MMR combinada de microorganismos vivos atenuados y la presentación de autismo dieron por resultado que la aplicación de la vacuna de MMR en Inglaterra descendiera desde un máximo de 92% en los niños entre 1995 y 1996 hasta 84% en 2001 y 2002. Los brotes epidémicos de sarampión en grupos pequeños durante 2002 en Londres ilustran la importancia de mantener la aplicación de la vacuna en alto grado para mantener la inmunidad gregaria.

15-21 Se han desarrollado vacunas conjugadas como resultado de la comprensión de la forma en que las células T y las B ayudan en una respuesta inmunitaria

Si bien las vacunas no celulares son por fuerza más seguras que las basadas en microorganismos enteros, una vacuna por completo eficaz normalmente no puede elaborarse a partir de un solo componente aislado de un microorganismo y en la actualidad resulta claro que esto se debe a la necesidad de activar más de un tipo de célula para iniciar una respuesta inmunitaria. Una consecuencia de este conocimiento ha sido el desarrollo de vacunas conjugadas. Una de las más importantes ya se ha descrito con brevedad en la sección 9-3. Muchas bacterias, entre ellas *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Haemophilus influenzae,* tienen una cápsula externa que consta de polisacáridos que son específicos de especie y de tipo para determinadas cepas de la bacteria. La defensa más eficaz contra estos microorganismos es la opsonización de la cubierta de polisacáridos con anticuerpos. Por tanto, el propósito de la vacunación es producir anticuerpos contra las cápsulas de polisacáridos de las bacterias.

Los polisacáridos capsulares pueden obtenerse de un medio de crecimiento bacteriano y, en virtud de que son antígenos independientes de células T, se pueden utilizar por sí solos como vacunas. Sin embargo, los niños menores de dos años de edad no pueden elaborar respuestas satisfactorias de anticuerpo independientes de células T y no pueden ser vacunados de forma eficiente con vacunas de polisacáridos. Una forma eficaz de superar este problema (véase la fig. 9-5) consiste en conjugar por medios químicos polisacáridos bacterianos con portadores de proteína, que proporcionan péptidos que pueden ser reconocidos por células T específicas de antígeno, convirtiendo de esta manera la respuesta independiente de células T en una respuesta de anticuerpo antipolisacárido dependiente de dichas células. Mediante el empleo de este método, se han desarrollado diversas vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* de tipo B, una causa importante de infecciones torácicas y de meningitis grave en la infancia, y contra *N. meningitidis* del serogrupo C, agente etiológico importante de meningitis, las cuales en la actualidad se utilizan ampliamente. El éxito de esta última vacuna en el Reino Unido se ilustra en la figura 15-28, la cual ejemplifica la incidencia de la meningitis C que se ha reducido bastante en comparación con la meningitis B, contra la cual en la actualidad no se dispone de vacunas.

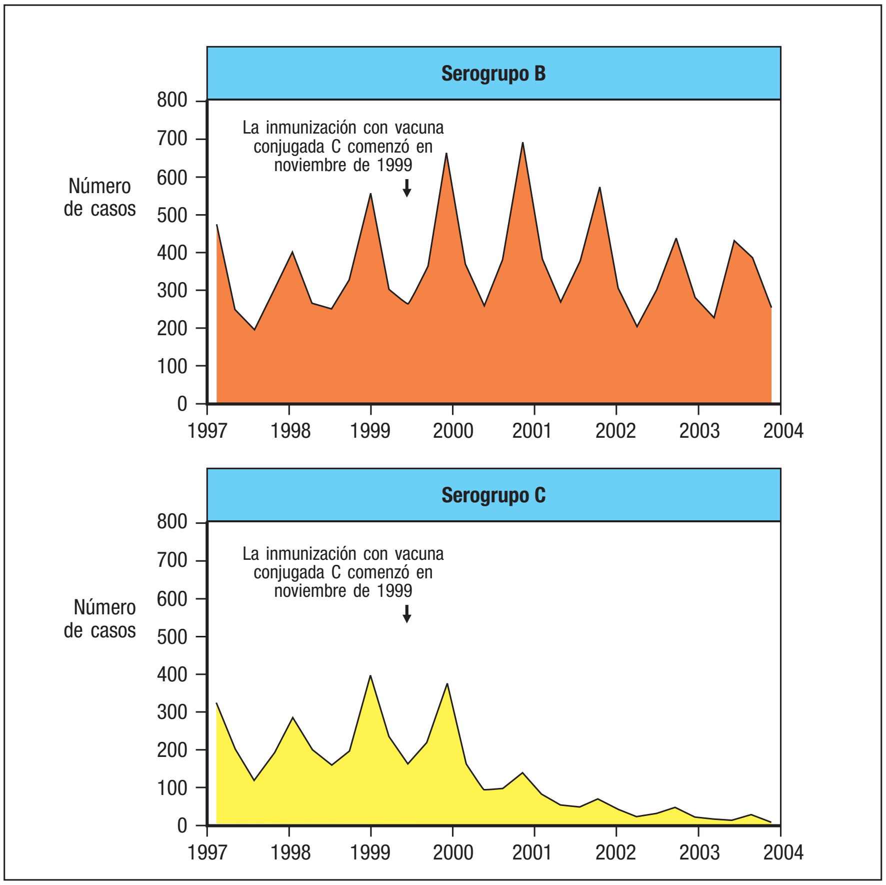


Fig. 15-28. El efecto de la vacunación contra *Neisseria meningitidis* del grupo C (meningococo) sobre el número de casos de enfermedad meningocócica del grupo B y del grupo C en Inglaterra y en Gales. La infección meningocócica afecta a casi cinco de cada 100 000 personas al año en el Reino Unido y los meningococos de los grupos B y C contribuyen con la mayoría de los casos. Antes del advenimiento de la vacuna de la meningitis C, la infección por meningococos de este grupo era la segunda causa más común de enfermedad meningocócica, contribuyendo con cerca de 40% de los casos. La infección por el grupo C en la actualidad constituye menos de 10% de los eventos en tanto que la infección por el grupo B constituye más de 80%. Después del advenimiento de la vacuna, hubo un descenso significativo en el número de casos de infección por meningococos del grupo C confirmados en el laboratorio en todos los grupos de edad. El impacto fue mayor en los grupos inmunizados, con reducciones de más de 90% en todos los grupos de edad. También se ha observado cierto impacto en los grupos de edad inmunizados, con una reducción de casi 70%, lo cual sugiere que esta vacuna ha tenido un efecto de inmunidad gregaria.

15-22 El uso de adyuvantes es otro método importante para intensificar la inmunogenicidad de las vacunas

Los antígenos purificados por lo general no son muy inmunógenos por sí mismos y la mayoría de las vacunas no celulares requieren la adición de **adyuvantes**, que se definen como sustancias que intensifican la inmunogenicidad de los antígenos (véase el Apéndice I, sección A-4). Por ejemplo, el toxoide tetánico no es inmunógeno en ausencia de adyuvantes y las vacunas de toxoide tetánico a menudo contienen sales de aluminio, las cuales se unen de manera polivalente al toxoide mediante interacciones iónicas y estimulan de manera selectiva las respuestas de anticuerpos. La toxina de la tos ferina tiene propiedades adyuvantes por sí mismas, y cuando se administran mezcladas como un toxoide con tétanos y toxoide de la difteria, no sólo vacuna contra la tos ferina, también actúa como un adyuvante para los otros dos toxoides. Esta mezcla constituye la vacuna triple de DTP que se administra a los lactantes durante el primer año de vida.

Muchos potenciadores importantes son componentes estériles de bacterias, sobre todo de sus paredes celulares. Por ejemplo, el coadyuvante completo de Freund, muy utilizado en animales de experimentación para aumentar las respuestas de anticuerpos, es una emulsión de aceite y agua que contiene micobacterias muertas. Un glucolípido complejo, el dipéptido de muramilo, que puede extraerse de las paredes de micobacterias o sintetizarse, contiene gran parte de la actividad coadyuvante de las micobacterias muertas enteras. Otros potenciadores bacterianos incluyen *B. pertussis* muerto y polisacáridos, proteínas de choque térmico y DNA bacterianos. Muchos de estos adyuvantes producen una inflamación muy intensa y no son apropiados para utilizarse en las vacunas para seres humanos.

Se considera que la mayoría de los adyuvantes, si no es que todos, ejercen acción sobre células presentadoras de antígeno, sobre todo en las células dendríticas, y reflejan la importancia de estas células en el inicio de las respuesta inmunitarias. Las células dendríticas tienen una amplia distribución en todo el organismo, funcionando como centinelas para detectar microorganismos patógenos potenciales en sus vías de entrada. Estas células dendríticas de los tejidos captan antígenos de su ambiente mediante fagocitosis y macropinocitosis y se coordinan para responder a la presencia de infecciones al migrar hacia el tejido linfoide y presentar dichos antígenos a las células T. Parecen detectar la presencia de microorganismos patógenos en dos formas principales. La primera de éstas es directa y ocurre tras la fijación y la activación de receptores para los microorganismos invasores. Éstos incluyen receptores de complemento, de tipo Toll y otros de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato (véase el capítulo 2).

El descubrimiento de que los efectos de muchos adyuvantes son mediados por la activación de los receptores de tipo Toll en las células dendríticas, abre la puerta al desarrollo apropiado de nuevos adyuvantes para el tratamiento con vacunas. El lipopolisacárido (LPS) es un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Tiene efectos adyuvantes pero éstos están limitados por su toxicidad. Pequeñas cantidades de LPS inyectado pueden desencadenar un estado de choque e inflamación general que mimetiza a la sepsis por microorganismos gramnegativos. Una pregunta clave es: ¿Pueden los efectos potenciadores del LPS separarse de los efectos tóxicos? Un derivado de LPS, el monofosforil lípido A, logra en parte esto, reteniendo los efectos adyuvantes pero conlleva una toxicidad mucho menor que el LPS. Tanto el LPS como el monofosforil lípido A son ligandos para el TLR-4, que al parecer es el receptor más importante que media el efecto potenciador del LPS y de sus derivados. Otros potenciadores utilizan otros receptores de tipo Toll: el DNA de la secuencia CpG no metilada se une al TLR-9 y los componentes de lipoproteínas de muchas bacterias grampositivas se unen al TLR-2. El dipéptido de muramilo se une al NOD2, el cual está implicado en el reconocimiento intracelular de las bacterias (véase la sección 13-21).

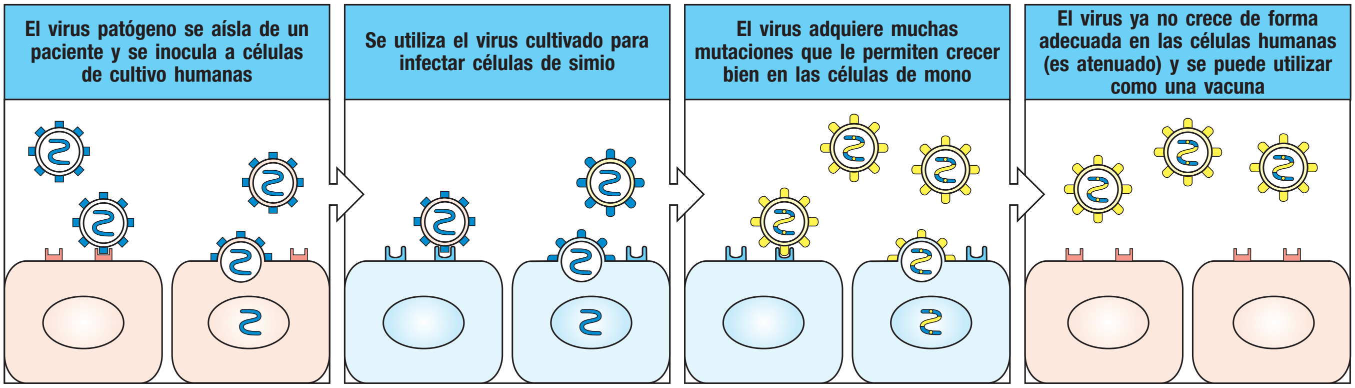
Estos descubrimientos han transformado la comprensión de los mecanismos de acción de los adyuvantes. Cuando las células dendríticas son activadas a través de la unión a receptores de tipo Toll, responden secretando citocinas y expresando moléculas coestimuladoras, las cuales, a su vez, incitan la activación y la diferenciación de las células T específicas de antígeno. Sin embargo, aun con esta mejor comprensión, es probable que la oportunidad terapéutica entre la eficacia y la toxicidad de los potenciadores se mantenga estrecha. Esto se debe a que tanto el adyuvante como los efectos tóxicos de estos compuestos obedecen al mismo mecanismo. La función de los receptores de tipo Toll es estimular una respuesta inflamatoria e inmunitaria contra las infecciones. Por consiguiente, la fijación farmacológica de estos receptores mediante adyuvantes en el contexto de la vacunación sigue un rumbo delicado entre el estímulo de una inmunidad favorable y la inflamación nociva.

El segundo mecanismo de la estimulación de células dendríticas mediante microorganismos invasores es indirecto e involucra su activación por señales de citocinas derivadas de la respuesta inflamatoria (véase capítulo 2). Las citocinas como el GM-CSF son muy eficaces para activar a las células dendríticas para que expresen señales coestimuladoras y, en el contexto de una infección vírica, dichas células también expresan IFN-α e IL-12.

Los potenciadores engañan al sistema inmunitario para que responda como si se tratara de una infección activa y así como diferentes clases de agentes infecciosos estimulan diferentes tipos de respuestas inmunitarias (véase capítulo 11), diversos adyuvantes pueden favorecer distintos tipos de respuestas, por ejemplo, una respuesta de T_H1 inflamatoria o una respuesta dominada por anticuerpos. Algunas proteínas, como es el caso de la toxina de *B. pertussis*, de la toxina del cólera y de la enterotoxina termolábil de *E. coli,* actúan como adyuvantes y estimulan respuestas inmunitarias en las mucosas, las cuales son una defensa muy importante contra los microorganismos que entran a través de los sistemas digestivo y respiratorio. En la sección 15-26 se describe con más detalle el uso de estas proteínas como adyuvantes.

Como resultado del mejor entendimiento de los mecanismos de acción de los adyuvantes, se están implementando métodos razonables para mejorar la actividad de las vacunas en situaciones clínicas. El método consiste en administrar citocinas de forma simultánea. La citocina IL-12, por ejemplo, es producida por macrófagos, células dendríticas y células B, estimulando a las células T y a los linfocitos citolíticos naturales para que liberen IFN-γ y favorezcan una respuesta de T_H1. Se ha utilizado como un adyuvante para favorecer la inmunidad protectora contra el parásito protozoario *Leishmania major.* Determinadas cepas de ratones son susceptibles a la infección cutánea y sistémica grave por *L. major*; estos roedores establecen una respuesta inmunitaria con predominio de T_H2 que es eficaz para eliminar el microorganismo (véase la sección 10-5). La administración concomitante de IL-12 con una vacuna que contenía antígenos de *Leishmania* generó una respuesta de T_H1 y protegió a los ratones contra la inoculación de *L. major.* El empleo de IL-12 para favorecer una respuesta de T_H1 también ha sido útil para disminuir las consecuencias patógenas de la infección experimental con el helminto *Schistosoma mansoni.* Estos son ejemplos importantes de cómo la comprensión de la regulación de las respuestas inmunitarias permite la intervención correcta para mejorar la eficacia de las vacunas.

Fig. 15-29. Los virus se atenúan tradicionalmente mediante la selección para el crecimiento en células no humanas. Para producir un virus atenuado, primero debe aislarse mediante su desarrollo en células humanas cultivadas. La adaptación al crecimiento en las células humanas cultivadas puede ocasionar cierta atenuación por sí misma; la vacuna de la rubéola, por ejemplo, se elaboró de esta manera. Sin embargo, en general, el virus después es adaptado para su crecimiento en células de una diferente especie, hasta que crece deficientemente en las células humanas. La adaptación es un resultado de mutaciones, por lo general una combinación de varias mutaciones puntuales. Comúnmente es difícil determinar cuáles de las mutaciones en el genoma de una reserva vírica atenuada son decisivas para la atenuación. Un virus atenuado se desarrollará en forma deficiente en el hospedador humano y por tanto producirá inmunidad pero no enfermedad.


El virus patógeno se aísla de un paciente y se inocula a células de cultivo humanas
Se utiliza el virus cultivado para infectar células de simio
El virus adquiere muchas mutaciones que le permiten crecer bien en las células de mono
El virus ya no crece de forma adecuada en las células humanas (es atenuado) y se puede utilizar como una vacuna

15-23 Las vacunas de virus vivos atenuados suelen ser más potentes que las vacunas de virus "muertos" y pueden volverse más seguras con el empleo de tecnología de DNA recombinante

La mayoría de las vacunas antivíricas que en la actualidad se utilizan constan de virus inactivados o vivos atenuados. Las de virus inactivados o "muertos" constan de virus tratados de tal manera que no pueden replicarse. Las vacunas de virus vivos atenuados por lo general son más potentes, tal vez porque desencadenan un mayor número de mecanismos efectores pertinentes, entre ellos las células T CD8 citotóxicas: los virus inactivados no pueden producir proteínas en el citosol, de manera que los péptidos de los antígenos víricos no pueden ser presentados por las moléculas del MHC de clase I y por tanto estas vacunas no generan células T CD8 citotóxicas. En la actualidad se utilizan las vacunas de viriones atenuados para la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

De forma tradicional, la atenuación se logra mediante el desarrollo del virus en células cultivadas. Los virus suelen seleccionarse para el crecimiento preferencial en las células no humanas y durante el curso de la selección se vuelven menos capaces de desarrollarse en células de personas (fig. 15-29). Dado que estas cepas atenuadas no se replican de forma adecuada en hospedadores humanos, inducen a la inmunidad pero no a la enfermedad cuando se administran al hombre. Si bien las cepas de virus atenuados contienen múltiples mutaciones en genes que codifican varias de sus proteínas, podría ser factible que una cepa de virus patógena resurgiera mediante una serie adicional de mutaciones. Por ejemplo, la cepa de la vacuna de la poliomielitis de Sabin de tipo 3 difiere de una cepa progenitora de tipo silvestre sólo en 10 de 7 429 nucleótidos. En ocasiones muy raras, puede ocurrir la reversión de la vacuna a una cepa neurovirulenta y ocasionar enfermedad paralítica en el receptor infortunado.

Las vacunas de virus atenuados también pueden plantear riesgos específicos a receptores inmunodeficientes, en quienes a menudo se comportan como infecciones oportunistas virulentas. Los lactantes inmunodeprimidos que son vacunados con virus de la poliomielitis vivos atenuados antes que se hayan diagnosticado sus deficiencias hereditarias de inmunoglobulina corren el riesgo en virtud de que no pueden despejar el virus de su intestino y por tanto hay una mayor posibilidad de que la mutación del virus relacionada con su replicación no controlada persistente en el intestino ocasione una enfermedad paralítica fatal.

Todavía se utiliza un método empírico para la atenuación pero podría superarse mediante dos nuevas técnicas que utilizan técnicas de DNA recombinante. Una consiste en el aislamiento y en la mutagénesis *in vitro* de genes víricos específicos. Los genes mutados se utilizan para sustituir el gen de tipo silvestre en un genoma vírico reconstituido y este virus deliberadamente atenuado puede entonces utilizarse como una vacuna (fig. 15-30). La ventaja de este abordaje es que las mutaciones pueden modificarse mediante ingeniería de manera que la reversión al tipo silvestre sea prácticamente imposible.

Tal método podría ser de utilidad para el desarrollo de vacunas contra la gripe con virus vivos. Como se describió en el capítulo 12, el virus de la gripe puede reinfectar al mismo hospedador varias veces, puesto que experimenta un cambio antigénico y por tanto escapa de manera predominante a la respuesta inmunitaria original. Una protección débil conferida en infecciones previas con un diferente subtipo de gripe se observa en los adultos, pero no en los niños, y se denomina inmunidad heterosubtípica. El método actual para la vacunación contra la gripe consiste en utilizar una vacuna de virus muertos que se reformula cada año con base en las cepas predominantes del virus. La vacuna tiene una eficacia moderada, reduciendo la mortalidad de las personas ancianas y la enfermedad en los adultos sanos. La vacuna ideal contra la gripe sería creada a partir de un microorganismo vivo atenuado que correspondiera a la cepa de virus predominante. Ésta podría crearse introduciendo primero una serie de mutaciones atenuantes en el gen que codifica una polimerasa de proteína vírica, la PB2. El segmento génico mutado del virus atenuado podría entonces sustituir al gen de tipo silvestre en un virus que porta las variantes de antígeno de hemaglutinina y neuraminidasa relevantes de la cepa epidémica o pandémica actual. Este último procedimiento podría repetirse

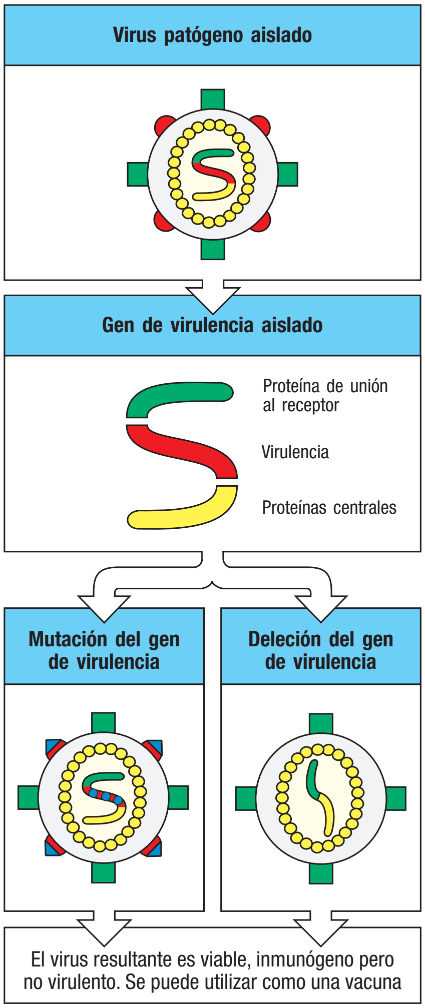

Virus patógeno aislado
Gen de virulencia aislado
Proteína de unión al receptor
Virulencia
Proteínas centrales
Mutación del gen de virulencia
Deleción del gen de virulencia
El virus resultante es viable, inmunógeno pero no virulento. Se puede utilizar como una vacuna

Fig. 15-30. La atenuación puede lograrse con más rapidez y de manera fiable mediante técnicas de DNA recombinante. Si es posible identificar un gen en el virus que sea necesario para la virulencia pero no para el crecimiento o para la inmunogenicidad, éste puede multiplicarse tras la mutación (panel inferior izquierdo) o ser eliminado del genoma (panel inferior derecho) mediante el empleo de técnicas de DNA recombinante. Este procedimiento crea un virus no virulento (no patógeno) que puede utilizarse como una vacuna. Las mutaciones en el gen de virulencia suelen ser grandes, de manera que es muy difícil que el virus revierta al tipo silvestre.

según fuese necesario para actualizar el cambio antigénico del virus. En tiempos recientes, la atención del público se ha dirigido a la posibilidad de una pandemia de gripe causada por las cepas de la gripe aviar H5N1. Esta cepa puede transmitirse entre las aves y el ser humano con una tasa de mortalidad elevada, pero ocurriría una pandemia sólo si pudiese ocurrir la transmisión de un ser humano a otro. Una vacuna de virus vivos atenuados se utilizaría sólo si ocurriese una pandemia, debido a que administrarla con antelación introduciría nuevos genes del virus gripal que podrían recombinarse con los virus de influenza existentes.

15-24 Se pueden desarrollar vacunas de bacterias vivas atenuadas mediante la selección de mutantes no patógenos o desactivados

Se han utilizado métodos similares para el desarrollo de vacunas bacterianas. El ejemplo más importante de una vacuna atenuada es el de la BCG, que es muy eficaz para proteger contra la tuberculosis en los niños pero menos en los adultos. La vacuna de BCG actual, que sigue siendo la vacuna más utilizada en el mundo, se obtuvo de una cepa patógena de *Mycobacterium bovis* en el laboratorio a principios del siglo XX. Desde entonces han evolucionado varias cepas genéticamente diversas de BCG. El nivel de protección que confiere la vacuna BCG es en extremo variable y fluctúa desde ninguno en algunos países, como Malawi, hasta 50 a 80% en el Reino Unido. Considerando que la tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades que más muertes produce en todo el mundo, hay una necesidad urgente de una nueva vacuna, pero hay dificultades importantes que superar. Un ejemplo es ocasionar mutaciones de forma aleatoria o producir la deleción de diversos genes de virulencia, por ejemplo, para producir una variante, conocida como auxotrofo, que exige un aporte externo de un nutrimento esencial que las bacterias de tipo silvestre pueden elaborar por sí mismas.

15-25 Los péptidos sintéticos de antígenos protectores pueden provocar inmunidad protectora

Una nueva vía para el desarrollo de vacunas que no depende de la administración del microorganismo completo, sea muerto o atenuado, en una vacuna, es la identificación de los epítopos del péptido de célula T que estimula la inmunidad protectora. Esto puede abordarse de dos maneras. Una posibilidad consiste en sintetizar de forma sistemática péptidos solapados de proteínas inmunógenas y poner a prueba cada uno a la vez para determinar su capacidad para estimular la inmunidad protectora. Se ha utilizado un método alternativo pero no menos arduo, la inmunogenética "inversa", para desarrollar una vacuna contra el paludismo (fig. 15-31). Se aborda este método en la sección 15-16 en el contexto de la caracterización de los antígenos tumorales. Ahora se ha determinado la secuencia de todo el genoma de *Plasmodium falciparum,* la principal causa del paludismo fatal, lo que ha ayudado al esfuerzo para desarrollar una vacuna eficaz. En parte, con base en esta información, se están identificando los péptidos que mejoran las respuestas protectoras de células T y de anticuerpos.

La inmunogenicidad de los epítopos de los péptidos de las células T depende de sus relaciones con las variantes polimorfas particulares de las moléculas del

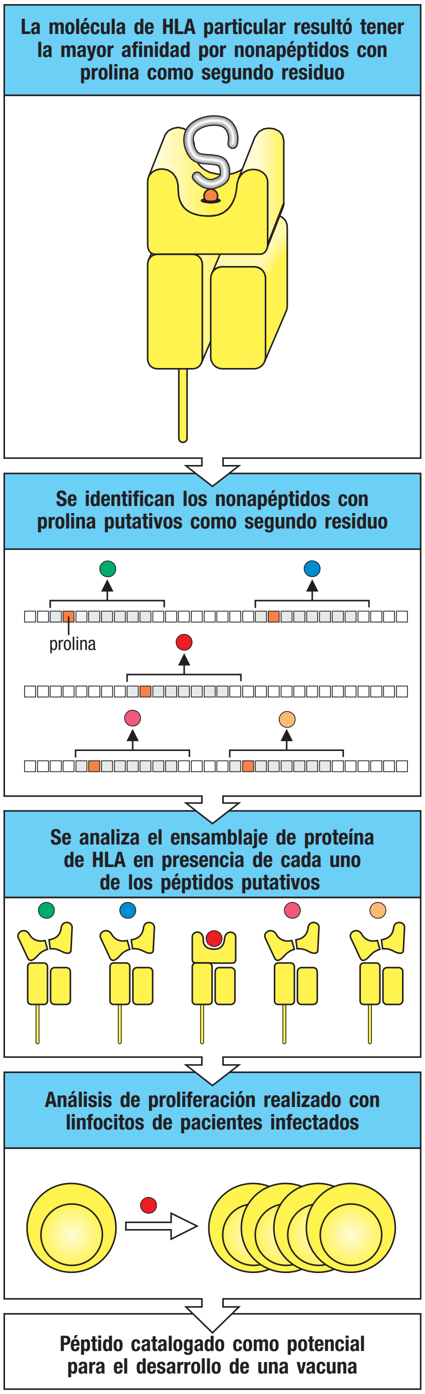

La molécula de HLA particular resultó tener la mayor afinidad por nonapéptidos con prolina como segundo residuo
Se identifican los nonapéptidos con prolina putativos como segundo residuo
prolina
Se analiza el ensamblaje de proteína de HLA en presencia de cada uno de los péptidos putativos
Análisis de proliferación realizado con linfocitos de pacientes infectados
Péptido catalogado como potencial para el desarrollo de una vacuna

Fig. 15-31. Se puede utilizar la inmunogenética "inversa" para identificar epítopos de las células T protectores contra las enfermedades infecciosas. Los estudios de población muestran que la variante del MHC de clase I HLA-B53 se relaciona con resistencia al paludismo cerebral. Los nonapéptidos propios se sometieron a elusión de HLA-B53 y se observó que tienen una potente preferencia por la prolina en la segunda posición. Luego se identificaron secuencias de nonapéptido putativas portadoras de prolina en la posición 2 en varias secuencias de proteína palúdica y se sintetizaron. A continuación estos nonapéptidos sintéticos se examinaron para evaluar su acoplamiento con el surco peptídico de HLA-B53, al analizar si este último se ensamblaría para formar un heterodímero de superficie celular estable en presencia de péptidos. Después las secuencias peptídicas identificadas mediante este método se sometieron a pruebas para ver si inducían la proliferación de células T de pacientes infectados por paludismo. Tales secuencias son aptas para su incorporación en vacunas.

MHC. El punto inicial para los estudios sobre paludismo fue una relación entre la molécula del MHC de clase I humano HLA-B53 y la resistencia al paludismo cerebral, una complicación infrecuente en términos relativos, pero por lo general fatal de la infección. La hipótesis que se plantea es que estas moléculas del MHC confieren un aspecto protector en virtud de que presentan péptidos que son muy eficientes para activar las células T citotóxicas indiferenciadas. Una vía directa para identificar los péptidos de interés es eluirlos de las moléculas del MHC de las células infectadas con el microorganismo patógeno. Una elevada proporción de los péptidos eluidos de HLA-B53 presentó prolina como el segundo de sus nueve aminoácidos; se utilizó esta información para identificar los péptidos protectores putativos de cuatro proteínas de *P. falciparum* expresados en la primera fase de la infección de hepatocitos, una etapa que es importante atacar en una respuesta inmunitaria eficaz. Uno de los péptidos candidatos, del antígeno-1 de la etapa hepática, es reconocido por las células T citotóxicas cuando se unen al HLA-B53.

Este método se está extendiendo a otras moléculas del MHC de clase I y del de clase II asociadas a respuestas inmunitarias protectoras contra la infección. Hace poco, se eluyó un epítopo de péptido protector de las moléculas del MHC de clase II en macrófagos infectados con *Leishmania* y fue utilizado como una guía para aislar el gen de dicho organismo. A continuación se utilizó el gen para elaborar una vacuna peptídica que sensibilizaba a los ratones de cepas susceptibles para elaborar respuestas a una infección por *Leishmania*.

Estos resultados muestran considerables perspectivas, pero también ilustran una de las principales desventajas de este método. Un péptido del paludismo que es restringido por el HLA-B53 podría no ser inmunógeno en un individuo que carece de dicha molécula: de hecho, esto posiblemente contribuya con la mayor susceptibilidad de estos individuos a las infecciones naturales. En virtud del polimorfismo tan elevado del MHC en el ser humano será necesario identificar grupos de epítopos de célula T protectores y crear vacunas que contengan ordenamientos de estos para desarrollar vacunas que protejan a la mayoría de las personas susceptibles.

Existen otros problemas con las vacunas peptídicas. Los péptidos no son inmunógenos y es muy difícil generar respuestas específicas del MHC de clase I mediante la inmunización *in vivo* con péptidos. Un abordaje para este problema radica en integrar péptidos mediante ingeniería genética a proteínas portadoras dentro de un vector vírico, como el antígeno central de la hepatitis B, los cuales luego son tratados *in vivo* a través de vías procesadoras de antígeno naturales. Una segunda posible técnica es el empleo de los **ISCOM** (complejos estimuladores inmunitarios), que son portadores de lípidos que actúan como adyuvantes pero que tienen una toxicidad mínima. Provocan respuestas poderosas mediadas por anticuerpos y por células en modelos de infección tanto animales como humanos, aunque no está claro su mecanismo de acción preciso. Otro método para administrar péptidos protectores es la modificación de microorganismos infecciosos mediante ingeniería genética para crear vacunas que estimulan la inmunidad sin ocasionar enfermedad. Los virus de plantas, que no son patógenos para el ser humano, constituyen una fuente de nuevos vectores de vacunas, en virtud de que pueden modificarse mediante técnicas de ingeniería para incorporar péptidos extraños en una proteína de la cubierta vírica. El éxito de este método radica en la identificación eficiente de antígenos peptídicos protectores y de la inmunogenicidad natural de la vacuna. Los ratones han sido protegidos contra una inoculación letal con el virus de la rabia alimentándolos con hojas de espinaca infectadas con el virus del mosaico de la alfalfa recombinante que incorpora un péptido del virus de la rabia.

15-26 La vía de vacunación es un factor importante que determina el éxito

La mayoría de las vacunas se administran mediante inyecciones. Esta vía tiene dos desventajas: la primera es práctica, la segunda es inmunitaria. Las inyecciones son dolorosas y costosas, debido a que requieren agujas, jeringas y una persona capacitada para aplicar la inyección. No son muy aceptadas por el receptor, lo que reduce la aplicación de la vacuna, y la inmunización masiva por este método es laboriosa. La desventaja inmunológica es que la inyección tal vez no sea la forma más eficaz de estimular una respuesta inmunitaria apropiada en virtud de que no se asemeja a la vía habitual de entrada de la mayoría de los microorganismos patógenos contra los cuales se dirige la vacunación.

Muchos microorganismos patógenos importantes infectan las superficies mucosas o entran al organismo a través de ellas. Algunos ejemplos son los microbios respiratorios como *B. pertussis,* rinovirus y virus gripales, así como microorganismos entéricos como *Vibrio cholerae, Salmonella typhi, E. coli* enteropatógena y *Shigella*. La vacuna de microorganismos vivos atenuados administrada por vía intranasal contra el virus de la gripe induce anticuerpos en la mucosa, que son más eficaces que los anticuerpos sistémicos para el control de la infecciones de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, los anticuerpos sistémicos que provoca la inyección son eficaces para controlar las infecciones de las vías respiratorias inferiores, que son la causa de morbilidad grave y de mortalidad en estas enfermedades. Por consiguiente, una meta realista de cualquier vacuna para una pandemia de gripe es prevenir las enfermedades de las vías respiratorias inferiores pero aceptar el hecho de que no se evitarán las enfermedades leves.

La potencia del método de administración a través de la mucosa se ilustra en la eficacia de las vacunas de la poliomielitis con microorganismos vivos atenuados. La vacuna de la poliomielitis oral de Sabin consta de tres cepas de virus de la poliomielitis atenuados y es muy inmunógena. Asimismo, así como la polio en sí puede transmitirse mediante la contaminación fecal de las piscinas públicas y otras deficiencias higiénicas, la vacuna puede transmitirse de un individuo a otro por la vía orofecal. Asimismo, la infección por *Salmonella* estimula una potente respuesta inmunitaria sistémica y en la mucosa.

No se comprenden bien las reglas de la inmunidad de la mucosa. Por una parte, la presentación de antígenos de proteína soluble por la vía oral a menudo provocan tolerancia, lo que es importante dada la enorme masa de antígenos alimentarios y aéreos que presentan al intestino y al sistema respiratorio (véase el capítulo 11). La capacidad de desencadenar tolerancia mediante la administración oral de antígenos es explorando en la actualidad un mecanismo terapéutico para disminuir las respuestas inmunitarias adversas (véase la sección 15-13). Por otra parte, el sistema inmunitario de la mucosa puede responder a las infecciones de ésta y eliminarlas, por ejemplo la tos ferina, el cólera y la poliomielitis, que entran por la vía oral. Las proteínas de estos microorganismos que estimulan las respuestas inmunitarias son, por tanto, de especial interés. Un grupo de proteínas poderosamente inmunógenas ubicadas en las superficies mucosas es un grupo de toxinas bacterianas que tiene la propiedad de unirse a las células eucarióticas y son resistentes a la proteasa. Un dato reciente de importancia práctica potencial es que algunas de estas proteínas, como la toxina termolábil de *E. coli* y la toxina de la tos ferina, tienen propiedades adyuvantes que se conservan aun cuando la molécula original se haya modificado con técnicas de ingeniería para eliminar sus propiedades tóxicas. Estas moléculas se pueden utilizar como adyuvantes para las vacunas orales o nasales. En los ratones, la insuflación nasal de cualquiera de estas toxinas mutantes junto con el toxoide tetánico produjo el desarrollo de protección contra la inoculación letal con toxinas tetánicas.

15-27 La inmunidad protectora puede inducirse al inyectar DNA que codifica antígenos microbianos y citocinas humanas en el músculo

El último avance en la vacunación ha surgido como una sorpresa incluso para los científicos que descubrieron inicialmente el método. La historia comienza con los intentos por utilizar plásmidos bacterianos que no se replican y que codifican proteínas para la terapia génica: las proteínas expresadas *in vivo* por estos plásmidos estimularon una respuesta inmunitaria. Cuando se inyecta por vía intramuscular DNA que codifica un inmunógeno vírico, se provoca el desarrollo de respuestas de anticuerpo y de células T citotóxicas que les permiten a los ratones rechazar una inoculación ulterior con virus completos (fig. 15-32). Esta respuesta no parece lesionar el tejido muscular, es segura y eficaz y, en virtud de que utiliza únicamente un solo gen microbiano o DNA que codifica conjuntos de péptidos antigénicos, no conlleva el riesgo de una infección activa. A este procedimiento se le ha denominado **vacunación con DNA**. El DNA recubriendo diminutos proyectiles metálicos

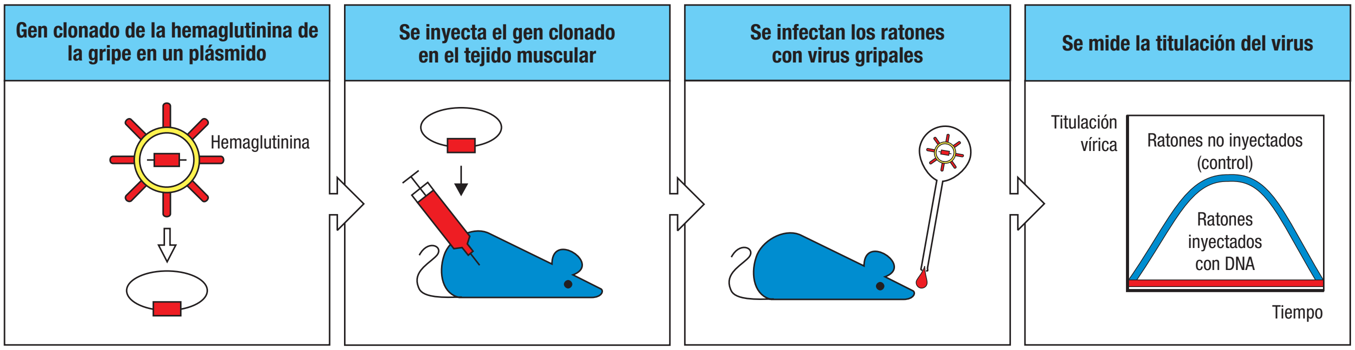

Gen clonado de la hemaglutinina de la gripe en un plásmido
Hemaglutinina
Se inyecta el gen clonado en el tejido muscular
Se infectan los ratones con virus gripales
Se mide la titulación del virus
Titulación vírica
Ratones no inyectados (control)
Ratones inyectados con DNA
Tiempo

Fig. 15-32. Vacunación de DNA mediante la inyección de DNA que codifica un antígeno protector y citocinas directamente en el músculo. La hemaglutinina gripal contiene epítopos de células tanto B como T. Cuando un plásmido de DNA que contiene el gen para la hemaglutinina se inyecta directamente en músculo, sobreviene una respuesta inmunitaria específica de la gripe que consta de anticuerpos y células T CD8 citotóxicas. La respuesta se puede intensificar incluyendo un plásmido que codifique GM-CSF en la inyección. El DNA del plásmido que reviste las partículas de metal es captado por las células dendríticas ubicadas en el tejido muscular en el cual se inyectan los plásmidos, provocando una respuesta inmunitaria en la que participan tanto las células T citotóxicas como los anticuerpos.

puede administrarse mediante una pistola de genes, de manera que varias partículas penetran la piel y entran al músculo que se encuentra debajo de ella. Se ha demostrado que esta técnica es eficaz en animales y podría ser adecuada para la inmunización masiva. La mezcla de plásmidos que codifican citocinas como la IL-12, la IL-23 o el GM-CSF vuelven mucho más eficaz la inmunización con genes que codifican antígenos protectores (véase la sección 15-22). El DNA de secuencia CpG no metilada es un ligando para el TLR-9 y los blancos para las vacunas de DNA probablemente son células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno que captan y expresan el DNA, experimentando activación a través del TLR-9 en el proceso. En ensayos humanos se están probando vacunas de DNA para la prevención del paludismo, de la gripe y de la infección por el VIH.

15-28 La eficacia de una vacuna puede intensificarse al dirigirla a sitios de presentación de antígenos

Una forma de intensificar la eficacia de una vacuna es dirigirla de manera efectiva a las células presentadoras de antígeno. Éste es un mecanismo de acción importante de los adyuvantes de las vacunas. Existen tres métodos complementarios. El primero consiste en prevenir la proteólisis del antígeno en su trayecto hacia las células presentadoras de antígeno. El conservar la estructura de los antígenos es una razón importante por la cual tantas vacunas se administran mediante inyección en vez de por la vía oral, lo que expone a la vacuna a la digestión intestinal. El segundo y el tercer métodos consisten en orientar selectivamente la vacuna, una vez en el organismo, a las células presentadoras de antígeno y diseñar métodos de ingeniería genética para la captación selectiva de la vacuna en las vías de procesamiento de antígenos que se encuentran dentro de la célula.

Algunas técnicas para intensificar la captación de antígenos por las células presentadoras de antígeno incluyen recubrir el antígeno con manosa para potenciar la captación por los receptores de manosa en las células y presentar el antígeno como un complejo inmunitario para aprovechar la ventaja de la unión de anticuerpos y del complemento a los receptores Fc y del complemento. Los efectos de la vacunación con DNA se han intensificado en condiciones experimentales mediante la inyección de DNA que codifica una proteína de fusión cumpuesta del antígeno acoplado a CTLA-4. La proteína expresada después se unirá de forma selectiva a las células presentadoras de antígeno que portan B7, el receptor para CTLA-4.

Una estrategia más compleja es dirigir los antígenos de la vacuna de forma selectiva a las vías presentadoras de antígenos dentro de las células. Por ejemplo, el antígeno de HPV E7 se ha acoplado al péptido de señal que dirige las proteínas de membrana relacionadas con el lisosoma a los lisosomas y a los endosomas. Esto dirige el antígeno E7 directo a los compartimentos intracelulares en los cuales los antígenos son divididos en péptidos antes de unirse a las moléculas del MHC de clase II (véase la sección 5-7). Un virus vaccinia que incorpora este antígeno quimérico indujo una mayor respuesta en los ratones al antígeno E7 que el virus vaccinia que incorporaba sólo el antígeno E7 de tipo silvestre. Se ha demostrado que el antígeno acoplado a los anticuerpos dirigidos a los receptores de células dendríticas desencadena una inmunidad prolongada, proporcionando un método adicional para mejorar la vacunación destinada a activar las células T.

Una mejor comprensión de los mecanismos de la inmunidad de las mucosas (véase el capítulo 11) ha provocado el desarrollo de técnicas para dirigir antígenos a las células M que recubren las placas de Peyer (véase la fig. 1-20). Estas células epiteliales especializadas carecen de la barrera de mucina y de las propiedades digestivas de otras células epiteliales mucosas. En cambio, pueden fijar y captar mediante endocitosis macromoléculas y microorganismos, los cuales pasan al citosol intactos y son liberados en el tejido linfoide subyacente, mientras que algunos microorganismos patógenos se dirigen a las células M para lograr entrar al organismo. El contraataque de los inmunólogos es lograr una comprensión molecular detallada de este mecanismo de la patogenia bacteriana y convertirlo en un sistema de administración para las vacunas. Por ejemplo, las proteínas fímbricas de la membrana externa de *Salmonella typhimurium* tienen una función decisiva en la fijación de estas bacterias a las células M. Podría ser posible utilizar estas proteínas fímbricas o, en última instancia, sólo sus motivos fijadores, como agentes direccionales para las vacunas. Una estrategia relacionada para fomentar la captación de las vacunas de mucosa por las células M es encapsular el antígeno en portadores de partículas que son atrapados de forma selectiva por las células M.

15-29 Una pregunta importante es si se puede utilizar la vacunación con fines terapéuticos para controlar las infecciones crónicas existentes

Hay muchas enfermedades crónicas en las cuales persiste la infección a causa de una ineficacia del sistema inmunitario para eliminar la enfermedad. Éstas pueden dividirse en dos grupos: las infecciones en las cuales hay una respuesta inmunitaria evidente que no logra eliminar el microorganismo y aquellas en las cuales la infección parece ser invisible al sistema inmunitario y desencadena una respuesta inmunitaria apenas detectable.

En la primera categoría, la respuesta inmunitaria suele ser en parte la causa de los efectos patógenos. La infección por el helminto *Schistosoma mansoni* se relaciona con una potente respuesta de tipo T_H2, caracterizada por altas concentraciones de IgE, eosinofilia en la circulación sanguínea y en los tejidos y una respuesta fibrótica nociva a los huevecillos del *Schistosoma*, lo que origina una fibrosis hepática. Otros parásitos comunes, como las especies de los géneros *Plasmodium* y *Leishmania,* ocasionan lesión en virtud de que no son eliminados con eficacia por la respuesta inmunitaria en muchos pacientes. Las micobacterias que producen tuberculosis y lepra ocasionan infección intracelular persistente; una respuesta de T_H1 ayuda a contener estas infecciones pero también ocasionan la formación de granulomas y necrosis hística (véase la fig. 8-44).

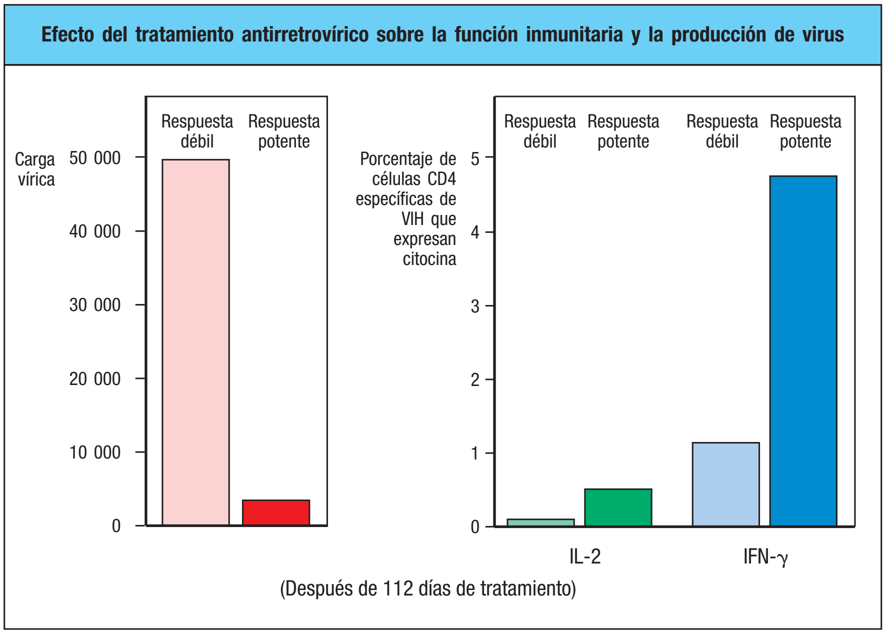


Fig. 15-33. La vacunación con células dendríticas cargadas con VIH disminuye en gran medida la carga vírica y genera inmunidad de células T. Panel izquierdo: se muestra la carga vírica durante una semana y la respuesta transitoria al tratamiento (color rosa); la barra roja representa individuos que desarrollaron una respuesta potente y durable. Panel derecho: producción de IL-2 de célula T CD4 y de interferón-γ en individuos que tuvieron una respuesta débil o potente. La producción de estas dos citocinas, que indica la actividad de las células T, se correlaciona con la respuesta al tratamiento.

Entre los virus, las infecciones por hepatitis B y hepatitis C suelen acompañarse de un estado de portador vírico y de lesión hepática persistentes, lo que ocasiona defunción por hepatitis o por hepatoma. La infección por el VIH, según se vio en el capítulo 12, prevalece pese a una respuesta inmunitaria persistente. En un ensayo preliminar en el que participaron pacientes con infección por el VIH, la vacunación terapéutica con células dendríticas redujo la carga vírica en 80% y en casi la mitad de los enfermos esta supresión de la viremia persistió por más de un año. Las células dendríticas derivadas de la médula ósea propia de los pacientes estaban cargadas de VIH químicamente inactivado. Después de la inmunización con las células cargadas, se observó una respuesta de célula T robusta al VIH, que se acompañó de la producción de IL-2 e INF-γ (fig. 15-33).

Hay una segunda categoría de infección crónica, predominantemente vírica, la cual no puede ser eliminada por la respuesta inmunitaria en virtud de la invisibilidad relativa del agente infeccioso al sistema inmunitario. Un buen ejemplo es el herpes simple de tipo 2, que se transmite como una enfermedad venérea, se vuelve latente en el tejido nervioso y produce herpes genital, el cual a menudo es recidivante. Esta invisibilidad al parecer es causada por una proteína vírica, ICP-47, que se une al complejo TAP (véase la sección 5-2) e inhibe el transporte de péptidos al interior del retículo endoplásmico en las células infectadas. Por consiguiente, los péptidos víricos no son presentados al sistema inmunitario por las moléculas del MHC de clase I. Otro ejemplo en esta categoría de infección crónica son las verrugas genitales, causadas por determinados virus del papiloma que desencadenan una respuesta inmunitaria muy leve. En circunstancias en las cuales está reducida la inmunidad, por ejemplo, después de un trasplante de médula ósea, las células T específicas para los antígenos víricos se han utilizado para tratar o prevenir las infecciones por citomegalovirus o EBV, los cuales permanecen latentes en hospedadores inmunocompetentes pero que son fatales cuando se altera la inmunidad. Hay una inversión farmacéutica considerable en la vacunación terapéutica, pero es demasiado pronto para saber si tendrá resultados satisfactorios.

15-30 La modulación del sistema inmunitario podría utilizarse para inhibir las respuestas inmunopatológicas a los agentes infecciosos

El otro enfoque a la inmunoterapia para las infecciones crónicas es tratar de reforzar o modificar la respuesta inmunitaria del hospedador mediante el empleo de citocinas o anticuerpos anticitocina. El tratamiento experimental de la lepra proporciona cierta esperanza de que esta vía podría ser exitosa: se pueden despejar determinadas lesiones de la lepra mediante la inyección de citocinas directamente en la lesión, lo cual revierte el tipo de lepra que se observa. El tratamiento con citocinas también ha sido eficaz en condiciones experimentales para tratar las infecciones por *Leishmania* documentada cuando se combinan con un fármaco antiparasitario. En los ratones infectados con *Leishmania* y ulteriormente tratados con una combinación de terapia farmacológica e IL-2, la respuesta inmunitaria se desvió de un patrón de $T_{H}2$ a uno de $T_{H}1$ en una serie de individuos y se despejó la infección. Sin embargo, en la mayoría de los estudios realizados en animales, al parecer la citocina o el anticuerpo anticitocina debe estar presente en el primer encuentro con el antígeno para modular de forma eficaz la respuesta. Por ejemplo, en la leishmaniosis experimental en ratones, aquellos BALB/c susceptibles a los que se inyecta anticuerpo anti-IL-4 (para suprimir el efecto inductor de $T_{H}2$ que tiene la IL-4) al momento de la infección, la eliminan (fig. 15-34). Si la administración de anticuerpo anti-IL-4 se retrasa sólo una semana, hay un crecimiento progresivo del parásito y una respuesta de $T_{H}2$ latente, que no exterminan la infección (véase la sección 10-5).

El método de las citocinas se explora en la actualidad como un medio para inhibir las respuestas inmunitarias nocivas a una serie de infecciones importantes. Según se vio en la sección 15-29, la fibrosis hepática en la esquistosomiasis es resultado de la potente respuesta de tipo TH2. La administración concomitante de huevecillos de *S. mansoni* junto con IL-12 no protege a los ratones contra la infección subsiguiente con cercarias de *S. mansoni* pero reduce de forma notable la formación de granuloma y fibrosis hepáticos en respuesta a huevecillos de esquistosoma.

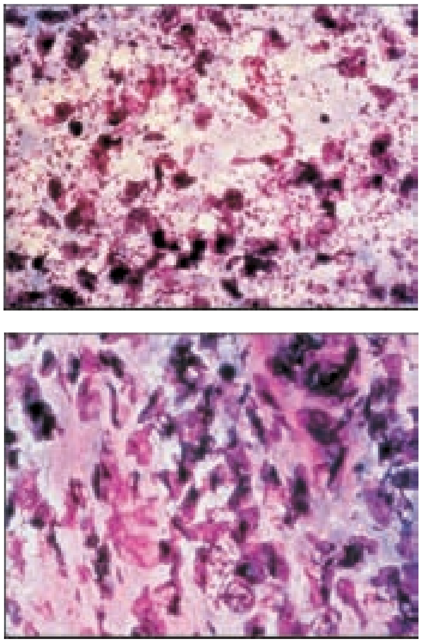


Fig. 15-34. El tratamiento con anticuerpos anti IL-4 al momento de la infección con *Leishmania major* permite que ratones normalmente susceptibles eliminen la infección. El panel superior muestra un corte teñido con hematoxilina y con eosina a través del cojincillo de la pata de un ratón de la cepa BALB/c infectada con *Leishmania major* (pequeños puntos rojos). Se encuentra un gran número de parásitos en los macrófagos hísticos. El panel inferior muestra una preparación similar de un ratón infectado en el mismo experimento pero tratado de manera simultánea con una sola inyección de anticuerpo monoclonal anti IL-4. Se encuentran muy pocos parásitos. Fotografías cortesía de R. M. Locksley.

Las concentraciones de IgE están reducidas y también disminuye la eosinofilia de los tejidos, y la respuesta de citocina indica la activación de células T_H1 más que de T_H2. Aunque estos resultados indican que podría ser factible utilizar una combinación de antígeno y citocina para prevenir las consecuencias patológicas de enfermedades en las cuales no se dispone de una vacuna concretamente protectora, no resuelven el problema de si este enfoque puede aplicarse de manera efectiva en pacientes cuya infección ya está establecida.

Resumen

Los mayores triunfos de la inmunología moderna derivan de la vacunación, que ha erradicado o prácticamente eliminado varias enfermedades humanas. Es la manipulación más satisfactoria del sistema inmunitario hasta el momento, en virtud de que aprovecha las ventajas de la especificidad natural y de la inducción del sistema inmunitario. No obstante, hay muchas enfermedades infecciosas importantes para las cuales todavía no hay una vacuna eficaz. Las más eficientes se basan en microorganismos vivos atenuados, pero éstas conllevan cierto riesgo y pueden ser letales para los individuos inmunodeprimidos o inmunodeficientes. Por tanto, se están investigando mejores técnicas para desarrollar vacunas de microorganismos vivos atenuados, o vacunas que incorporen ambos componentes inmunógenos y antígenos protectores de microorganismos patógenos. La mayoría de las vacunas víricas actuales se basan en virus vivos atenuados, pero muchas vacunas bacterianas se basan en componentes del microorganismo, incluidos los componentes de las toxinas que producen. La respuesta protectora contra los antígenos de carbohidrato puede intensificarse mediante la conjugación con una proteína. Las vacunas basadas en epítopos de péptidos todavía se encuentran en una etapa experimental y tienen el problema de que el péptido probablemente sea específico para variantes determinadas de moléculas del MHC a las cuales deben unirse, además de ser inmunógenas en un nivel muy bajo. La inmunogenicidad de una vacuna suele depender de adyuvantes que pueden ayudar, de manera directa o indirecta, a activar las células presentadoras de antígeno necesarias para el inicio de las respuestas inmunitarias. Los adyuvantes activan estas células al involucrar al sistema inmunitario innato y proporcionar ligandos para los receptores de tipo Toll y otros más sobre las células presentadoras de antígeno. El desarrollo de las vacunas orales es muy importante para estimular la inmunidad a los múltiples microorganismos patógenos que entran a través de las mucosas. Se han utilizado las citocinas de forma experimental como coadyuvantes para reforzar la inmunogenicidad de las vacunas o para sesgar la respuesta inmunitaria a lo largo de una vía específica.

Resumen del capítulo 15

Uno de los grandes retos futuros en inmunología es poder controlar la respuesta inmunitaria de manera que puedan suprimirse las respuestas inmunitarias adversas y desencadenarse las respuestas convenientes. Los métodos actuales para suprimir las respuestas adversas se basan, en gran medida, en medicamentos que suprimen de manera indiscriminada la inmunidad adaptativa y por tanto son inherentemente ineficientes. Se ha visto en esta obra que el sistema inmunitario puede suprimir sus propias respuestas en una manera específica de antígeno, y al estudiar estos fenómenos reguladores endógenos podría ser factible idear estrategias para modificar respuestas específicas y a la vez respetar la competencia inmunitaria general. Utilizando este enfoque se comienzan a desarrollar nuevos tratamientos que suprimen de forma selectiva las respuestas que provocan alergia, autoinmunidad o el rechazo de órganos injertados. Asimismo, a medida que se aprenda más sobre los tumores y los agentes infecciosos, será posible implementar mejores estrategias para movilizar el sistema inmunitario contra el cáncer y contra las infecciones. Para lograr todo esto, se debe saber más sobre la inducción de la inmunidad y sobre la biología del sistema inmunitario y aplicar los conocimientos adquiridos con relación a las enfermedades humanas.

Preguntas

15-1 *¿De qué manera pueden inducirse las células T reguladoras para tratar las enfermedades autoinmunitarias y los trasplantes?*

15-2 *¿Cuáles son las funciones de los anticuerpos en el tratamiento de las enfermedades?*

15-3 *¿De qué métodos se dispone para inducir tolerancia en la autoinmunidad?*

15-4 *¿Representa la inmunoterapia un método realista para el tratamiento de los tumores?*

15-5 *¿De qué manera los tumores evaden la respuesta inmunitaria?*

15-6 *¿Qué es un adyuvante y cómo funciona?*

15-7 *Describa la importancia de la inmunidad gregaria.*

15-8 *¿De qué manera las vacunas podrían tratar infecciones establecidas?*

15-9 *Describa las diferentes aplicaciones de los anticuerpos CTLA-4 Ig y anti-CTLA.*

Referencias generales

Ada, G.: **Vaccines and vaccination.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:1042–1053.

Curtiss, R., III: **Bacterial infectious disease control by vaccine development.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:1061–1066.

Feldmann, M., and Steinman, L.: **Design of effective immunotherapy for human autoimmunity.** *Nature* 2005, **435**:612–619.

Goodnow, C.C.: **Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune diseases.** *Lancet* 2001, **357**:2115–2121.

Steinman, L., and Zamvil, S.S.: **Virtues and pitfalls of EAE for the development of therapies for multiple sclerosis.** *Trends Immunol.* 2005, **26**:565–571.

Ulmer, J.B., and Liu, M.A.: **Ethical issues for vaccines and immunization.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:291–296.

Yu, X., Carpenter, P., and Anasetti, C.: **Advances in transplantation tolerance.** *Lancet* 2001, **357**:1959–1963.

Referencias de sección

15-1 Los corticosteroides son antiinflamatorios potentes que alteran la transcripción de muchos genes

Boumpas, D.T., Chrousos, G.P., Wilder, R.L., Cupps, T.R., and Balow, J.E.: **Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates.** *Ann. Intern. Med.* 1993, **119**:1198–1208.

Galon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., O'Shea, J.J., Chrousos, G.P., Bornstein, S.R.: **Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells.** *FASEB J.* 2002, **16**:61–71.

Kampa, M., and Castanas, E.: **Membrane steroid receptor signaling in normal and neoplastic cells.** *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, **246**:76–82.

Rhen, T., and Cidlowski J.A.: **Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs.** *N. Engl. J. Med.* 2005, **353**:1711–1723.

15-2 Los fármacos citotóxicos producen inmunosupresión al destruir las células en fase de división y conllevan efectos secundarios importantes

Aarbakke, J., Janka-Schaub, G., and Elion, G.B.: **Thiopurine biology and pharmacology.** *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, **18**:3–7.

Allison, A.C., and Eugui, E.M.: **Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection.** *Transplantation* 2005, **80** (Suppl):S181–S190.

O'Donovan, P., Perrett, C.M., Zhang, X., Montaner, B., Xu, Y.Z., Harwood, C.A., McGregor, J.M., Walker, S.L., Hanaoka, F., Karran, P.: **Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage.** *Science* 2005, **309**:1871–1874.

Taylor, A.L., Watson, C.J., and Bradley, J.A.: **Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy.** *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005, **56**:23–46.

Zhu, L.P., Cupps, T.R., Whalen, G., and Fauci, A.S.: **Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells.** *J. Clin. Invest.* 1987, **79**:1082–1090.

15-3 La ciclosporina A, el tacrolimús (FK506) y la rapamicina (sirolimús) son agentes inmunosupresores potentes que interfieren en la señalización de las células T

Brazelton, T.R., and Morris, R.E.: **Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:710–720.

Crabtree, G.R.: **Generic signals and specific outcomes: signaling through Ca^{2+}, calcineurin, and NF-AT.** *Cell* 1999, **96**:611–614.

15-4 Los fármacos inmunosupresores son sondas útiles para identificar vías de señalización intracelular en los linfocitos

Battaglia, M., Stabilini, A., and Roncarolo, M.G.: **Rapamycin selectively expands $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ regulatory T cells.** *Blood* 2005, **105**:4743–4748.

Bierer, B.E., Mattila, P.S., Standaert, R.F., Herzenberg, L.A., Burakoff, S.J., Crabtree, G., and Schreiber, S.L.: **Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990, **87**:9231–9235.

Brown, E.J., and Schreiber, S.L.: **A signaling pathway to translational control.** *Cell* 1996, **86**:517–520.

Crespo, J.L., and Hall, M.N.: **Elucidating TOR signaling and rapamycin action: lessons from *Saccharomyces cerevisiae*.** *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2002, **66**:579–591.

Gingras, A.C., Raught, B., and Sonenberg, N.: **Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR.** *Genes Dev.* 2001, **15**:807–826.

15-5 Se han utilizado anticuerpos contra moléculas de superficie celular para eliminar subgrupos de linfocitos específicos o inhibir la función celular

Graca, L., Le Moine, A., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Antibody-induced transplantation tolerance: the role of dominant regulation.** *Immunol. Res.* 2003, **28**:181–191.

Waldmann, H., and Hale, G.: **CAMPATH: from concept to clinic.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2005, **360**:1707–1711.

15-6 Los anticuerpos pueden modificarse mediante técnicas de ingeniería para reducir su inmunogenicidad en el ser humano

Kim, S.J., Park, Y., and Hong, H.J.: **Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies.** *Mol. Cells* 2005, **20**:17–29.

Little, M., Kipriyanov, S.M., Le Gall, F., and Moldenhauer, G.: **Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies.** *Immunol. Today* 2000, **21**:364–370.

Winter, G., Griffiths, A.D., Hawkins, R.E., and Hoogenboom, H.R.: **Making antibodies by phage display technology.** *Annu. Rev. Immunol.* 1994, **12**:433–455.

15-7 Se pueden utilizar anticuerpos monoclonales para prevenir el rechazo de aloinjertos

Graca, L., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Identification of regulatory T cells in tolerated allografts.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:1641–1646.

Graca, L., Thompson, S., Lin, C.Y., Adams, E., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Both $CD4^+CD25^+$ and $CD4^+CD25^-$ regulatory cells mediate dominant transplantation tolerance.** *J. Immunol.* 2002, **168**:5558–5565.

Kingsley, C.I., Karim, M., Bushell, A.R., and Wood, K.J.: **$CD25^+CD4^+$ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses.** *J. Immunol.* 2002, **168**:1080–1086.

Kirk, A.D., Burkly, L.C., Batty, D.S., Baumgartner, R.E., Berning, J.D., Buchanan, K., Fechner, J.H., Jr., Germond, R.L., Kampen, R.L., Patterson, N.B., *et al.*: **Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates.** *Nat. Med.* 1999, **5**:686–693.

Li, X.C., Strom, T.B., Turka, L.A., and Wells, A.D.: **T-cell death and transplantation tolerance.** *Immunity* 2001, **14**:407–416.

Li, Y., Li, X.C., Zheng, X.X., Wells, A.D., Turka, L.A., and Strom, T.B.: **Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T cells and induction of peripheral allograft tolerance.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1298–1302.

Lin, C.Y., Graca, L., Cobbold, S.P., and Waldmann, H.: **Dominant transplantation tolerance impairs $CD8^+$ T cell function but not expansion.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1208–1213.

Waldmann, H.: **Reprogramming the immune system.** *Immunol. Rev.* 2002, **185**:227–235.

Waldmann, H.: **Therapeutic approaches for transplantation.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:606–610.

15-8 Se pueden utilizar agentes biológicos para aliviar y suprimir las enfermedades autoinmunitarias

Cyster, J.G.: **Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs.** *Annu. Rev. Immunol.* 2005, **23**:127–159.

Feldmann, M., and Maini, R.N.: **Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases.** *Nat. Med.* 2003, **9**:1245–1250.

Hallegua, D.S., and Weisman, M.H.: **Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases.** *Ann. Rheum. Dis.* 2002, **61**:960–967.

Idzko, M., Hammad, H., van Nimwegen, M., Kool, M., Muller, T., Soullie, T., Willart, M.A., Hijdra, D., Hoogsteden, H.C., and Lambrecht, B.N.: **Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function.** *J. Clin. Invest.* 2006, **116**:2935–2944.

Mackay, C.R.: **New avenues for anti-inflammatory therapy.** *Nat. Med.* 2002, **8**:117–118.

Miller, D.H., Khan, O.A., Sheremata, W.A., Blumhardt, L.D., Rice, G.P., Libonati, M.A., Willmer-Hulme, A.J., Dalton, C.M., Miszkiel, K.A., and O'Connor, P.W.: **A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.** *N. Engl. J. Med.* 2003, **348**:15–23.

Podolsky, D.K.: **Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease—a tale of Janus?** *N. Engl. J. Med.* 2005, **353**:1965–1968.

Sandborn, W.J., and Targan, S.R.: **Biologic therapy of inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* 2002, **122**:1592–1608.

15-9 El agotamiento o la inhibición de los linfocitos autorreactivos puede tratar las enfermedades autoinmunitarias

Coles, A., Deans, J., and Compston, A.: **Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench.** *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004, **106**:270–274.

Edwards, J.C., Leandro, M.J., and Cambridge, G.: **B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20.** *Curr. Dir. Autoimmun.* 2005, **8**:175–192.

Rep, M.H., van Oosten, B.W., Roos, M.T., Ader, H.J., Polman, C.H., and van Lier, R.A.: **Treatment with depleting CD4 monoclonal antibody results in a preferential loss of circulating naive T cells but does not affect IFN-γ secreting TH1 cells in humans.** *J. Clin. Invest.* 1997, **99**:2225–2231.

Singh, R., Robinson, D.B., and El-Gabalawy, H.S.: **Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines.** *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005, **17**:274–279.

Willis, F., Marsh, J.C., Bevan, D.H., Killick, S.B., Lucas, G., Griffiths, R., Ouwehand, W., Hale, G., Waldmann, H., and Gordon-Smith, E.C.: **The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias.** *Br. J. Haematol.* 2001, **114**:891–898.

Yazawa, N., Hamaguchi, Y., Poe, J.C., and Tedder, T.F.: **Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:15178–15783.

Zaja, F., De Vita, S., Mazzaro, C., Sacco, S., Damiani, D., De Marchi, G., Michelutti, A., Baccarani, M., Fanin, R., and Ferraccioli, G.: **Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia.** *Blood* 2003, **101**:3827–3834.

15-10 La interferencia en las vías coestimuladoras para la activación de los linfocitos podría ser un tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias

Abrams, J.R., Kelley, S.L., Hayes, E., Kikuchi, T., Brown, M.J., Kang, S., Lebwohl, M.G., Guzzo, C.A., Jegasothy, B.V., Linsley, P.S., and Krueger, J.G.: **Blockade of T-lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells.** *J. Exp. Med.* 2000, **192**:681–694.

Aruffo, A., and Hollenbaugh, D.: **Therapeutic intervention with inhibitors of co-stimulatory pathways in autoimmune disease.** *Curr. Opin. Immunol.* 2001, **13**:683–686.

Ellis, C.N., and Krueger, G.G.: **Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:248–255.

Kraan, M.C., van Kuijk, A.W., Dinant, H.J., Goedkoop, A.Y., Smeets, T.J., de Rie, M.A., Dijkmans, B.A., Vaishnaw, A.K., Bos, J.D., and Tak, P.P.: **Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis.** *Arthritis Rheum.* 2002, **46**:2776–2784.

Lowes, M.A., Chamian, F., Abello, M.V., Fuentes-Duculan, J., Lin, S.L., Nussbaum, R., Novitskaya, I., Carbonaro, H., Cardinale, I., Kikuchi, T., *et al.*: **Increase in TNF-α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a).** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:19057–19062.

15-11 La inducción de las células T reguladoras mediante el tratamiento con anticuerpos puede inhibir las enfermedades autoinmunitarias

Chatenoud, L.: **CD3-specific antibodies restore self-tolerance: mechanisms and clinical applications.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:632–637.

Ehrenstein, M.R., Evans, J.G., Singh, A., Moore, S., Warnes, G., Isenberg, D.A., and Mauri, C.: **Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFα therapy.** *J. Exp. Med.* 2004, **200**:277–285.

Hafler, D.A., Kent, S.C., Pietrusewicz, M.J., Khoury, S.J., Weiner, H.L., and Fukaura, H.: **Oral administration of myelin induces antigen-specific TGF-β 1 secreting T-cells in patients with multiple sclerosis.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1997, **835**:120–131.

Herold, K.C., Burton, J.B., Francois, F., Poumian-Ruiz, E., Glandt, M., and Bluestone, J.A.: **Activation of human T cells by FcR nonbinding anti-CD3 mAb, hOKT3γ1(Ala-Ala).** *J. Clin. Invest.* 2003, **111**:409–418.

Herold, K.C., Hagopian, W., Auger, J.A., Poumian-Ruiz, E., Taylor, L., Donaldson, D., Gitelman, S.E., Harlan, D.M., Xu, D., Zivin, R.A., *et al.*: **Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1692–1698.

Masteller, E.L., and Bluestone, J.A.: **Immunotherapy of insulin-dependent diabetes mellitus.** *Curr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:652–659.

Roncarolo, M.G., Bacchetta, R., Bordignon, C., Narula, S., and Levings, M.K.: **Type 1 T regulatory cells.** *Immunol. Rev.* 2001, **182**:68–79.

15-12 Diversos fármacos de uso común tienen propiedades inmunomoduladoras

van Etten, E., and Mathieu, C.: **Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts.** *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005, **97**:93–101.

Youssef, S., Stuve, O., Patarroyo, J.C., Ruiz, P.J., Radosevich, J.L., Hur, E.M., Bravo, M., Mitchell, D.J., Sobel, R.A., Steinman, L., *et al.*: **The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease.** *Nature* 2002, **420**:78–84.

15-13 Se puede utilizar la administración controlada de antígenos para modificar las características de una respuesta específica de antígeno

Diabetes Prevention Trial: Type 1 Diabetes Study Group: **Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**:1685–1691.

Liblau, R., Tisch, R., Bercovici, N., and McDevitt, H.O.: **Systemic antigen in the treatment of T-cell-mediated autoimmune diseases.** *Immunol. Today* 1997, **18**:599–604.

Magee, C.C., and Sayegh, M.H.: **Peptide-mediated immunosuppression.** *Curr. Opin. Immunol.* 1997, **9**:669–675.

Steinman, L., Utz, P.J., and Robinson, W.H.: **Suppression of autoimmunity via microbial mimics of altered peptide ligands.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005, **296**:55–63.

Weiner, H.L.: **Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases.** *Annu. Rev. Med.* 1997, **48**:341–351.

15-14 El desarrollo de tumores trasplantables en los ratones condujo al descubrimiento de las respuestas inmunitarias protectoras contra los tumores

Jaffee, E.M., and Pardoll, D.M.: **Murine tumor antigens: is it worth the search?** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:622–627.

15-15 Los tumores pueden evadir el rechazo de múltiples maneras

Ahmadzadeh, M., and Rosenberg, S.A.: **IL-2 administration increases $CD4^+CD25^{hi}Foxp3^+$ regulatory T cells in cancer patients.** *Blood* 2006, **107**:2409–2414.

Bodmer, W.F., Browning, M.J., Krausa, P., Rowan, A., Bicknell, D.C., and Bodmer, J.G.: **Tumor escape from immune response by variation in HLA expression and other mechanisms.** *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1993, **690**:42–49.

Dunn, G.P., Old, L.J., and Schreiber, R.D.: **The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting.** *Immunity* 2004, **21**:137–148.

Girardi, M., Oppenheim, D.E., Steele, C.R., Lewis, J.M., Glusac, E., Filler, R., Hobby, P., Sutton, B., Tigelaar, R.E., and Hayday, A.C.: **Regulation of cutaneous malignancy by $\gamma\delta$ T cells.** *Science* 2001, **294**:605–609.

Ikeda, H., Lethe, B., Lehmann, F., van Baren, N., Baurain, J.F., de Smet, C., Chambost, H., Vitale, M., Moretta, A., Boon, T., *et al.*: **Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor.** *Immunity* 1997, **6**:199–208.

Koopman, L.A., Corver, W.E., van der Slik, A.R., Giphart, M.J., and Fleuren, G.J.: **Multiple genetic alterations cause frequent and heterogeneous human histocompatibility leukocyte antigen class I loss in cervical cancer.** *J. Exp. Med.* 2000, **191**:961–976.

Ochsenbein, A.F., Klenerman, P., Karrer, U., Ludewig, B., Pericin, M., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Immune surveillance against a solid tumor fails because of immunological ignorance.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:2233–2238.

Ochsenbein, A.F., Sierro, S., Odermatt, B., Pericin, M., Karrer, U., Hermans, J., Hemmi, S., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M.: **Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction.** *Nature* 2001, **411**:1058–1064.

Pardoll, D.: **T cells and tumours.** *Nature* 2001, **411**:1010–1012.

Tada, T., Ohzeki, S., Utsumi, K., Takiuchi, H., Muramatsu, M., Li, X.F., Shimizu, J., Fujiwara, H., and Hamaoka, T.: **Transforming growth factor-β-induced inhibition of T cell function. Susceptibility difference in T cells of various phenotypes and functions and its relevance to immunosuppression in the tumor-bearing state.** *J. Immunol.* 1991, **146**:1077–1082.

Torre Amione, G., Beauchamp, R.D., Koeppen, H., Park, B.H., Schreiber, H., Moses, H.L., and Rowley, D.A.: **A highly immunogenic tumor transfected with a murine transforming growth factor type β1 cDNA escapes immune surveillance.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990, **87**:1486–1490.

Wang, H.Y., Lee, D.A., Peng, G., Guo, Z., Li, Y., Kiniwa, Y., Shevach, E.M., and Wang, R.F.: **Tumor-specific human CD4$^+$ regulatory T cells and their ligands: implications for immunotherapy.** *Immunity* 2004, **20**:107–118.

15-16 Las células T pueden reconocer antígenos específicos en tumores humanos y se está probando la transferencia adoptiva de células T en pacientes con cáncer

Boon, T., Coulie, P.G., and Van den Eynde, B.: **Tumor antigens recognized by T-cells.** *Immunol. Today* 1997, **18**:267–268.

Chaux, P., Vantomme, V., Stroobant, V., Thielemans, K., Corthals, J., Luiten, R., Eggermont, A.M., Boon, T., and van der Bruggen, P.: **Identification of MAGE-3 epitopes presented by HLA-DR molecules to CD4$^+$ T lymphocytes.** *J. Exp. Med.* 1999, **189**:767–778.

Clark, R.E., Dodi, I.A., Hill, S.C., Lill, J.R., Aubert, G., Macintyre, A.R., Rojas, J., Bourdon, A., Bonner, P.L., Wang, L., *et al.*: **Direct evidence that leukemic cells present HLA-associated immunogenic peptides derived from the BCR-ABL b3a2 fusion protein.** *Blood* 2001, **98**:2887–2893.

Comoli, P., Pedrazzoli, P., Maccario, R., Basso, S., Carminati, O., Labirio, M., Schiavo, R., Secondino, S., Frasson, C., Perotti, C., *et al.*: **Cell therapy of Stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein–Barr virus-targeted cytotoxic t lymphocytes.** *J. Clin. Oncol.* 2005, **23**:8942–8949.

de Smet, C., Lurquin, C., Lethe, B., Martelange, V., and Boon, T**.: DNA methylation is the primary silencing mechanism for a set of germ line- and tumor-specific genes with a CpG-rich promoter.** *Mol. Cell. Biol.* 1999, **19**:7327–7335.

Disis, M.L., and Cheever, M.A.: **HER-2/neu oncogenic protein: issues in vaccine development.** *Crit. Rev. Immunol.* 1998, **18**:37–45.

Disis, M.L., and Cheever, M.A.: **Oncogenic proteins as tumor antigens.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:637–642.

Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Yang, J.C., Sherry, R.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Royal, R.E., Kammula, U., White, D.E., Mavroukakis, S.A., *et al.*: **Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma.** *J. Clin. Oncol.* 2005, **23**:2346–2357.

Michalek, J., Collins, R.H., Durrani, H.P., Vaclavkova, P., Ruff, L.E., Douek, D.C., and Vitetta, E.S.: **Definitive separation of graft-versus-leukemia- and graft-versus-host-specific CD4$^+$ T cells by virtue of their receptor β loci sequences.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:1180–1184.

Morris, E.C., Tsallios, A., Bendle, G.M., Xue, S.A., and Stauss, H.J.: **A critical role of T cell antigen receptor-transduced MHC class I-restricted helper T cells in tumor protection.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, **102**:7934–7939.

Robbins, P.F., and Kawakami, Y.: **Human tumor antigens recognized by T cells.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:628–636.

15-17 Anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, solos o vinculados con toxinas, pueden controlar el crecimiento tumoral

Alekshun, T., and Garrett, C.: **Targeted therapies in the treatment of colorectal cancers.** *Cancer Control* 2005, **12**:105–110.

Bagshawe, K.D., Sharma, S.K., Burke, P.J., Melton, R.G., and Knox, R.J.: **Developments with targeted enzymes in cancer therapy.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:579–583.

Cragg, M.S., French, R.R., and Glennie, M.J.: **Signaling antibodies in cancer therapy.** *Curr. Opin. Immunol.* 1999, **11**:541–547.

Fan, Z., and Mendelsohn, J.: **Therapeutic application of anti-growth factor receptor antibodies.** *Curr. Opin. Oncol.* 1998, **10**:67–73.

Hortobagyi, G.N.: **Trastuzumab in the treatment of breast cancer.** *N. Engl. J. Med.* 2005, **353**:1734–1736.

Houghton, A.N., and Scheinberg, D.A.: **Monoclonal antibody therapies—a ‘constant’ threat to cancer.** *Nat. Med.* 2000, **6**:373–374.

Kreitman, R.J., Wilson, W.H., Bergeron, K., Raggio, M., Stetler-Stevenson, M., FitzGerald, D.J., and Pastan, I.: **Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia.** *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**:241–247.

White, C.A., Weaver, R.L., and Grillo-Lopez, A.J.: **Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy.** *Annu. Rev. Med.* 2001, **52**:125–145.

15-18 La intensificación de la respuesta inmunitaria a los tumores mediante la vacunación promete buenos resultados en la prevención y en el tratamiento del cáncer

Bendandi, M., Gocke, C.D., Kobrin, C.B., Benko, F.A., Sternas, L.A., Pennington, R., Watson, T.M., Reynolds, C.W., Gause, B.L., Duffey, P.L., *et al.*: **Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1171–1177.

Hellstrom, K.E., Gladstone, P., and Hellstrom, I.: **Cancer vaccines: challenges and potential solutions.** *Mol. Med. Today* 1997, **3**:286–290.

Kugler, A., Stuhler, G., Walden, P., Zoller, G., Zobywalski, A., Brossart, P., Trefzer, U., Ullrich, S., Muller, C.A., Becker, V., *et al.*: **Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids.** *Nat. Med.* 2000, **6**:332–336.

Li, Y., Hellstrom, K.E., Newby, S.A., and Chen, L.: **Costimulation by CD48 and B7–1 induces immunity against poorly immunogenic tumors.** *J. Exp. Med.* 1996, **183**:639–644.

Melief, C.J., Offringa, R., Toes, R.E., and Kast, W.M.: **Peptide-based cancer vaccines.** *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**:651–657.

Morse, M.A., Chui, S., Hobeika, A., Lyerly, H.K., and Clay, T.: **Recent developments in therapeutic cancer vaccines.** *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005, **2**:108–113.

Murphy, A., Westwood, J.A., Teng, M.W., Moeller, M., Darcy, P.K., and Kershaw, M.H.: **Gene modification strategies to induce tumor immunity.** *Immunity* 2005, **22**:403–414.

Nestle, F.O., Banchereau, J., and Hart, D.: **Dendritic cells: on the move from bench to bedside.** *Nat. Med.* 2001, **7**:761–765.

Pardoll, D.M.: **Cancer vaccines.** *Nat. Med.* 1998, **4**:525–531.

Pardoll, D.M.: **Paracrine cytokine adjuvants in cancer immunotherapy.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:399–415.

Phan, G.Q., Yang, J.C., Sherry, R.M., Hwu, P., Topalian, S.L., Schwartzentruber, D.J., Restifo, N.P., Haworth, L.R., Seipp, C.A., Freezer, L.J., *et al.*: **Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:8372–8377.

Przepiorka, D., and Srivastava, P.K.: **Heat shock protein–peptide complexes as immunotherapy for human cancer.** *Mol. Med. Today* 1998, **4**:478–484.

Ragnhammar, P.: **Anti-tumoral effect of GM-CSF with or without cytokines and monoclonal antibodies in solid tumors.** *Med. Oncol.* 1996, **13**:167–176.

Stanley, M.: **Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer.** *Br. J. Cancer* 2007, **96**:1320–1323.

Steinman, R.M., and Pope, M.: **Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy.** *J. Clin. Invest.* 2002, **109**:1519–1526.

15-19 Existen varios requisitos para una vacuna eficaz

Ada, G.L.: **The immunological principles of vaccination.** *Lancet* 1990, **335**:523–526.

Anderson, R.M., Donnelly, C.A., and Gupta, S.: **Vaccine design, evaluation, and community-based use for antigenically variable infectious agents.** *Lancet* 1997, **350**:1466–1470.

Gupta, R.K., Best, J., and MacMahon, E.: **Mumps and the UK epidemic 2005.** *BMJ* 2005, **330**:1132–1135.

Levine, M.M., and Levine, O.S.: **Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use.** *Lancet* 1997, **350**:1386–1392.

Nichol, K.L., Lind, A., Margolis, K.L., Murdoch, M., McFadden, R., Hauge, M., Magnan, S., and Drake, M.: **The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults.** *N. Engl. J. Med.* 1995, **333**:889–893.

Palese, P., and Garcia-Sastre, A.: **Influenza vaccines: present and future.** *J.-Clin. Invest.* 2002, **110**:9–13.

Rabinovich, N.R., McInnes, P., Klein, D.L., and Hall, B.F.: **Vaccine technologies: view to the future.** *Science* 1994, **265**:1401–1404.

15-20 La historia de la vacunación contra *Bordetella pertussis* ilustra la importancia de desarrollar una vacuna eficaz que se perciba como segura

Decker, M.D., and Edwards, K.M.: **Acellular pertussis vaccines.** *Pediatr. Clin. North Am.* 2000, **47**:309–335.

Madsen, K.M., Hviid, A., Vestergaard, M., Schendel, D., Wohlfahrt, J., Thorsen, P., Olsen, J., and Melbye, M.: **A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **347**:1477–1482.

Mortimer, E.A.: **Pertussis vaccines**, in Plotkin, S.A., and Mortimer, E.A.: *Vaccines*, 2nd edn. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994.

Poland, G.A.: **Acellular pertussis vaccines: new vaccines for an old disease.** *Lancet* 1996, **347**:209–210.

15-21 Se han desarrollado vacunas conjugadas como resultado de la comprensión de la forma en que las células T y las B ayudan en una respuesta inmunitaria

Kroll, J.S., and Booy, R.: ***Haemophilus influenzae*: capsule vaccine and capsulation genetics.** *Mol. Med. Today* 1996, **2**:160–165.

Peltola, H., Kilpi, T., and Anttila, M.: **Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines.** *Lancet* 1992, **340**:592–594.

Rosenstein, N.E., and Perkins, B.A.: **Update on *Haemophilus influenzae* serotype b and meningococcal vaccines.** *Pediatr. Clin. N. Am.* 2000, **47**:337–352.

van den Dobbelsteen, G.P., and van Rees, E.P.: **Mucosal immune responses to pneumococcal polysaccharides: implications for vaccination.** *Trends Microbiol.* 1995, **3**:155–159.

15-22 El uso de adyuvantes es otro método importante para intensificar la inmunogenicidad de las vacunas

Alving, C.R., Koulchin, V., Glenn, G.M., and Rao, M.: **Liposomes as carriers of peptide antigens: induction of antibodies and cytotoxic T lymphocytes to conjugated and unconjugated peptides.** *Immunol. Rev.* 1995, **145**:5–31.

Gupta, R.K., and Siber, G.R.: **Adjuvants for human vaccines—current status, problems and future prospects.** *Vaccine* 1995, **13**:1263–1276.

Hartmann, G., Weiner, G.J., and Krieg, A.M.: **CpG DNA: a potent signal for growth, activation, and maturation of human dendritic cells.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999, **96**:9305–9310.

Kersten, G.F., and Crommelin, D.J.: **Liposomes and ISCOMs.** *Vaccine* 2003, **21**:915–920.

Persing, D.H., Coler, R.N., Lacy, M.J., Johnson, D.A., Baldridge, J.R., Hershberg, R.M., and Reed, S.G.: **Taking toll: lipid A mimetics as adjuvants and immunomodulators.** *Trends Microbiol.* 2002, **10**:S32–S37.

Scott, P., and Trinchieri, G.: **IL-12 as an adjuvant for cell-mediated immunity.** *Semin. Immunol.* 1997, **9**:285–291.

Takeda, K., Kaisho, T., and Akira, S.: **Toll-like receptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:335–376.

van Duin, D., Medzhitov, R., and Shaw, A.C.: **Triggering TLR signaling in vaccination.** *Trends Immunol.* 2005, **27**:49–55.

Vogel, F.R.: **Immunologic adjuvants for modern vaccine formulations.** *Ann. NY Acad. Sci.* 1995, **754**:153–160.

15-23 Las vacunas de virus vivos atenuados suelen ser más potentes que las vacunas de virus “muertos” y pueden volverse más seguras con el empleo de tecnología de DNA recombinante

Brochier, B., Kieny, M.P., Costy, F., Coppens, P., Bauduin, B., Lecocq, J.P., Languet, B., Chappuis, G., Desmettre, P., Afiademanyo, K., *et al.*: **Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia–rabies vaccine.** *Nature* 1991, **354**:520–522.

Murphy, B.R., and Collins, P.L.: **Live-attenuated virus vaccines for respiratory syncytial and parainfluenza viruses: applications of reverse genetics.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:21–27.

Parkin, N.T., Chiu, P., and Coelingh, K.: **Genetically engineered live attenuated influenza A virus vaccine candidates.** *J. Virol.* 1997, **71**:2772–2778.

Subbarao, K., Murphy, B.R., and Fauci, A.S.: **Development of effective vaccines against pandemic influenza.** *Immunity* 2006, **24**:5–9.

15-24 Se pueden desarrollar vacunas de bacterias vivas atenuadas mediante la selección de mutantes no patógenos o desactivados

Guleria, I., Teitelbaum, R., McAdam, R.A., Kalpana, G., Jacobs, W.R., Jr., and Bloom, B.R.: **Auxotrophic vaccines for tuberculosis.** *Nat. Med.* 1996, **2**:334–337.

Martin, C.: **The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG?** *Eur. Respir. J.* 2005, **26**:162–167.

15-25 Los péptidos sintéticos de antígenos protectores pueden provocar inmunidad protectora

Alonso, P.L., Sacarlal, J., Aponte, J.J., Leach, A., Macete, E., Aide, P., Sigauque, B., Milman, J., Mandomando, I., Bassat, Q., *et al.*: **Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial.** *Lancet* 2005, **366**:2012–2018.

Berzofsky, J.A.: **Epitope selection and design of synthetic vaccines. Molecular approaches to enhancing immunogenicity and cross-reactivity of engineered vaccines.** *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993, **690**:256–264.

Berzofsky, J.A.: **Mechanisms of T cell recognition with application to vaccine design.** *Mol. Immunol.* 1991, **28**:217–223.

Canizares, M., Nicholson, L., and Lomonossoff, G.P.: **Use of viral vectors for vaccine production in plants.** *Immunol. Cell Biol.* 2005, **83**:263–270.

Davenport, M.P., and Hill, A.V.: **Reverse immunogenetics: from HLA-disease associations to vaccine candidates.** *Mol. Med. Today* 1996, **2**:38–45.

Hill, A.V.: **Pre-erythrocytic malaria vaccines: towards greater efficacy.** *Nat. Rev. Immunol.* 2006, **6**:21–32.

Hoffman, S.L., Rogers, W.O., Carucci, D.J., and Venter, J.C.: **From genomics to vaccines: malaria as a model system.** *Nat. Med.* 1998, **4**:1351–1353.

Modelska, A., Dietzschold, B., Sleysh, N., Fu, Z.F., Steplewski, K., Hooper, D.C., Koprowski, H., and Yusibov, V.: **Immunization against rabies with plant-derived antigen.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:2481–2485.

Sanders, M.T., Brown, L.E., Deliyannis, G., and Pearse, M.J.: **ISCOM-based vaccines: the second decade.** *Immunol. Cell Biol.* 2005, **83**:119–128.

15-26 La vía de vacunación es un factor importante que determina el éxito

Burnette, W.N.: **Bacterial ADP-ribosylating toxins: form, function, and recombinant vaccine development.** *Behring Inst. Mitt.* 1997, **98**:434–441.

Douce, G., Fontana, M., Pizza, M., Rappuoli, R., and Dougan, G.: **Intranasal immunogenicity and adjuvanticity of site-directed mutant derivatives of cholera toxin.** *Infect. Immun.* 1997, **65**:2821–2828.

Dougan, G.: **The molecular basis for the virulence of bacterial pathogens: implications for oral vaccine development.** *Microbiology* 1994, **140**:215–224.

Dougan, G., Ghaem-Maghami, M., Pickard, D., Frankel, G., Douce, G., Clare, S., Dunstan, S., and Simmons, C.: **The immune responses to bacterial antigens encountered in vivo at mucosal surfaces.** *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2000, **355**:705–712.

Eriksson, K., and Holmgren, J.: **Recent advances in mucosal vaccines and adjuvants.** C*urr. Opin. Immunol.* 2002, **14**:666–672.

Ivanoff, B., Levine, M.M., and Lambert, P.H.: **Vaccination against typhoid fever: present status.** *Bull. World Health Org.* 1994, **72**:957–971.

Levine, M.M.: **Modern vaccines. Enteric infections.** *Lancet* 1990, **335**:958–961.

15-27 La inmunidad protectora puede inducirse al inyectar DNA que codifica antígenos microbianos y citocinas humanas en el músculo

Donnelly, J.J., Ulmer, J.B., Shiver, J.W., and Liu, M.A.: **DNA vaccines.** *Annu. Rev. Immunol.* 1997, **15**:617–648.

Gurunathan, S., Klinman, D.M., and Seder, R.A.: **DNA vaccines: immunology, application, and optimization.** *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**:927–974.

Wolff, J.A., and Budker, V.: **The mechanism of naked DNA uptake and expression.** *Adv. Genet.* 2005, **54**:3–20.

15-28 La eficacia de una vacuna puede intensificarse al dirigirla a sitios de presentación de antígenos

Bonifaz, L.C., Bonnyay, D.P., Charalambous, A., Darguste, D.I., Fujii, S., Soares, H., Brimnes, M.K., Moltedo, B., Moran, T.M., and Steinman, R.M.: **In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination.** *J. Exp. Med.* 2004, **199**:815–824.

Deliyannis, G., Boyle, J.S., Brady, J.L., Brown, L.E., and Lew, A.M.: **A fusion DNA vaccine that targets antigen-presenting cells increases protection from viral challenge.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, **97**:6676–6680.

Hahn, H., Lane-Bell, P.M., Glasier, L.M., Nomellini, J.F., Bingle, W.H., Paranchych, W., and Smit, J.: **Pilin-based anti-*Pseudomonas* vaccines: latest developments and perspectives.** *Behring Inst. Mitt.* 1997, **98**:315–325.

Neutra, M.R.: **Current concepts in mucosal immunity. V. Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system.** *Am. J. Physiol.* 1998, **274**:G785–G791.

Shen, Z., Reznikoff, G., Dranoff, G., and Rock, K.L.: **Cloned dendritic cells can present exogenous antigens on both MHC class I and class II molecules.** *J.-Immunol.* 1997, **158**:2723–2730.

Tan, M.C., Mommaas, A.M., Drijfhout, J.W., Jordens, R., Onderwater, J.J., Verwoerd, D., Mulder, A.A., van der Heiden, A.N., Scheidegger, D., Oomen, L.C., *et al.*: **Mannose receptor-mediated uptake of antigens strongly enhances HLA class II-restricted antigen presentation by cultured dendritic cells.** *Eur. J. Immunol.* 1997, **27**:2426–2435.

Thomson, S.A., Burrows, S.R., Misko, I.S., Moss, D.J., Coupar, B.E., and Khanna, R.: **Targeting a polyepitope protein incorporating multiple class II-restricted viral epitopes to the secretory/endocytic pathway facilitates immune recognition by CD4$^+$ cytotoxic T lymphocytes: a novel approach to vaccine design.** *J.-Virol.* 1998, **72**:2246–2252.

15-29 Una pregunta importante es si se puede utilizar la vacunación con fines terapéuticos para controlar las infecciones crónicas existentes

Burke, R.L.: **Contemporary approaches to vaccination against herpes simplex virus.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1992, **179**:137–158.

Grange, J.M., and Stanford, J.L.: **Therapeutic vaccines.** *J. Med. Microbiol.* 1996, **45**:81–83.

Hill, A., Jugovic, P., York, I., Russ, G., Bennink, J., Yewdell, J., Ploegh, H., and Johnson, D.: **Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity.** *Nature* 1995, **375**:411–415.

Lu, W., Arraes, L.C., Ferreira, W.T., and Andrieu, J.M.: **Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection.** *Nat. Med.* 2004, **10**:1359–1365.

Modlin, R.L.: **Th1–Th2 paradigm: insights from leprosy.** *J. Invest. Dermatol.* 1994, **102**:828–832.

Plebanski, M., Proudfoot, O., Pouniotis, D., Coppel, R.L., Apostolopoulos, V., and Flannery, G.: **Immunogenetics and the design of *Plasmodium falciparum* vaccines for use in malaria-endemic populations.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:295–301.

Reiner, S.L., and Locksley, R.M.: **The regulation of immunity to *Leishmania major*.** *Annu. Rev. Immunol.* 1995, **13**:151–177.

Stanford, J.L.: **The history and future of vaccination and immunotherapy for leprosy.** *Trop. Geogr. Med.* 1994, **46**:93–107.

15-30 La modulación del sistema inmunitario podría utilizarse para inhibir las respuestas inmunopatológicas a los agentes infecciosos

Biron, C.A., and Gazzinelli, R.T.: **Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:485–496.

Grau, G.E., and Modlin, R.L.: **Immune mechanisms in bacterial and parasitic diseases: protective immunity versus pathology.** *Curr. Opin. Immunol.* 1991, **3**:480–485.

Kaplan, G.: **Recent advances in cytokine therapy in leprosy.** *J. Infect. Dis.* 1993, **167** (Suppl 1):S18–S22.

Locksley, R.M.: **Interleukin 12 in host defense against microbial pathogens.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:5879–5880.

Murray, H.W.: **Interferon-γ and host antimicrobial defense: current and future clinical applications.** *Am. J. Med.* 1994, **97**:459–467.

Sher, A., Gazzinelli, R.T., Oswald, I.P., Clerici, M., Kullberg, M., Pearce, E.J., Berzofsky, J.A., Mosmann, T.R., James, S.L., and Morse, H.C.: **Role of T-cell derived cytokines in the downregulation of immune responses in parasitic and retroviral infection.** *Immunol. Rev.* 1992, **127**:183–204.

Sher, A., Jankovic, D., Cheever, A., and Wynn, T.: **An IL-12-based vaccine as an approach for preventing immunopathology in schistosomiasis.** *Ann. NY Acad. Sci.* 1996, **795**:202–207.

PARTE VI

Orígenes de las respuestas inmunitarias

Capítulo 16 Evolución del sistema inmunitario
Evolución del sistema inmunitario innato
Evolución de la respuesta inmunitaria adaptativa

Evolución del sistema inmunitario

16

Este libro empezó con una perspectiva general de la inmunología y su fascinación para los científicos durante todo el siglo XX. En este capítulo se vuelve a examinar de qué modo la maquinaria básica de la inmunología ha evolucionado con el tiempo. Se empieza, como comenzó este libro, con el sistema inmunitario innato, algunos aspectos del cual son tan antiguos como los primeros microorganismos multicelulares. Después se aborda la fascinante pregunta de cómo los sistemas inmunitarios han adquirido por evolución la capacidad para reconocer, y reaccionar a, números cada vez mayores de diferentes antígenos del universo de posibles agentes patógenos.

Se ha distinguido la inmunidad innata de la adaptativa por la manera en la cual un microorganismo codifica las moléculas que reconocen agentes patógenos. En la inmunidad innata se usan receptores codificados de modo directo en el genoma, y en las especies que se han considerado hasta ahora (seres humanos y ratones) el número de estos receptores es limitado. Los receptores de tipo Toll y las proteínas NOD descritos en el capítulo 2 son ejemplos de este repertorio limitado de receptores de reconocimiento de agentes patógenos. La inmunidad adaptativa supera esta limitación al generar un repertorio mucho más grande de receptores diversos desde el punto de vista clonal (en forma de anticuerpos y de receptores de células T) producidos mediante los reordenamientos de genes somáticos (cap. 5). Debido a que esto origina un aumento muy importante de la diversidad de reconocimiento de antígenos, a esta clase de repertorio se le denomina “anticipatorio”, en el sentido de que es lo suficientemente grande como para anticipar el encuentro con un número al parecer infinito de antígenos.

Hasta hace muy poco tiempo se creía que la inmunidad anticipatoria, o adaptativa, había surgido sólo en los vertebrados con mandíbula, por medio de las acciones de los genes *RAG1* y *RAG2* que son únicos para este grupo. Nuevos descubrimientos han forzado a cambiar este punto de vista. Ahora se reconoce que repertorios muy grandes de moléculas que actúan en respuestas inmunitarias pueden generarse por diferentes clases de mecanismos genéticos en organismos tan diversos como insectos, equinodermos, moluscos y los vertebrados sin mandíbula (agnatos). Como se explica en este capítulo, algunos organismos incrementan la diversidad del reconocimiento de agentes patógenos sólo mediante un enorme aumento del número de receptores codificados por células somáticas (un sistema inmunitario innato muy complejo). Sin embargo, otras especies, entre ellas la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster,* incrementan aún más la diversidad de sus respuestas, aunque usan mecanismos genéticos diferentes al reordenamiento de genes de células somáticas. Por último, en las especies sobrevivientes de los vertebrados sin mandíbula (las lampreas y los mixinos) se ha encontrado un sistema de reordenamiento de genes de células somáticas que produce proteínas solubles parecidas a “anticuerpos”, pero que es distinto del reordenamiento V(D)J dependiente de RAG, presente en vertebrados con mandíbula.

Por tanto, ahora se debe considerar el sistema inmunitario adaptativo del ser humano, el de los vertebrados con mandíbula, como sólo una solución al problema de generar sistemas muy diversos para el reconocimiento de agentes patógenos. La esencia de la inmunidad adaptativa ya no puede definirse como la posesión de reordenamiento V(D)J en los linfocitos. Más bien, es la generación de un diverso repertorio anticipador de moléculas efectoras, por medio de cualquier mecanismo, y la selección clonal a partir de este repertorio de respuestas efectoras que pueden cambiar durante todo el lapso de vida del organismo.

Evolución del sistema inmunitario innato

16-1 La evolución del sistema inmunitario puede estudiarse al comparar los genes expresados por diferentes especies

Parece probable que el concepto de un sistema inmunitario (la defensa del individuo contra agentes infecciosos) es omnipresente, porque todos los organismos son atacados por agentes patógenos, y la selección natural siempre ejercerá presión para desarrollar protección contra ellos. Incluso las bacterias tienen ciertos mecanismos de protección contra los parásitos (plásmidos) y los agentes patógenos (bacteriófagos) que las infectan: estos son las enzimas de restricción que dividen el DNA que ingresa y los sistemas de modificación que alteran el DNA propio de las bacterias, de modo que las enzimas no puedan dividirlo. Es poco probable que esos sistemas tengan algún homólogo directo en organismos superiores; sin embargo, las bacterias también producen péptidos antimicrobianos activos contra bacterias que compiten, y este tipo de defensa del hospedador tiene una contraparte en microorganismos multicelulares. No obstante, cuando se evalúan similitudes entre organismos, siempre es necesario tener en mente la posibilidad de que representen una evolución convergente (la evolución independiente de soluciones similares al mismo problema). Por ende, los péptidos antimicrobianos de organismos superiores podrían representar la evolución independiente de la misma función, más que la evolución directa a partir de un péptido ancestral común en las bacterias.

La exposición se enfocará en la evolución del sistema inmunitario en organismos multicelulares con un cuerpo definido que puede ser invadido y colonizado por agentes patógenos. El problema con los estudios evolutivos es que los ancestros directos de las especies animales existentes ya no están disponibles para su estudio; de esta manera, es imposible decir con exactitud qué moléculas o qué funciones inmunitarias estuvieron presentes en estos organismos. Sin embargo, esto no significa que nada se puede saber del pasado evolutivo; puede hacerse uso del hecho de que la presencia o la ausencia de componentes individuales del sistema inmunitario en diferentes especies proporciona indicios de su historia evolutiva.

Cuando se estudia la evolución de cualquier sistema biológico, como el sistema inmunitario, la suposición subyacente que se hace es que si un gen se encuentra en la misma forma (o en una forma similar) en dos especies, también estuvo presente en el ancestro común de dichas especies. Cuanto más aguda sea la divergencia de las especies, más distante estará el ancestro común. En la figura 16-1 se muestra un "árbol" evolutivo que muestra los organismos comentados en este capítulo, y el orden en el cual los diferentes linajes divergieron. Así, la separación de los vegetales desde su ancestro común con los animales ocurrió antes que la divergencia entre el linaje de insectos y el de los deuteróstomos (equinodermos y cordados). Los avances en la secuenciación del DNA han llevado al conocimiento de la secuencia completa de varios organismos. Esta información ha revelado una enorme similitud de las estrategias de inmunidad innata entre los filos, y ha revelado diversidad de respuestas inesperadas. Se han producido ensambles de genomas completos o casi completos de muchos de los organismos que se muestran en la figura 16-1, entre los que se incluyen vegetales (*Arabidopsis thaliana*), insectos (*Drosophila melanogaster*), equinodermos (*Strongylocentrotus purpuratus*), urocordados (*Ciona intestinalis* y *C. savignyi*) y varias especies de peces, anfibios (*Xenopus tropicalis*), aves (*Gallus gallus*) y mamíferos (*Homo sapiens, Mus musculus*).

Al usar esta información es posible rastrear la evolución de los mecanismos de defensa de los hospedadores desde los ancestros más antiguos del ser humano, como los que tiene en común con los insectos, pasando por el ancestro común del ser humano con equinodermos y finalmente con el ancestro común del ser humano con los urocordados ascidia (los tunicados), un grupo hermano del linaje del que proceden los vertebrados. Entre estos últimos, puede rastrearse el desarrollo de funciones inmunitarias desde los agnatos (peces sin mandíbula, como las lampreas y los mixinos), pasando por los peces cartilaginosos (tiburones y rayas), hasta los peces óseos, luego a los anfibios, a los reptiles y a las aves, y por último a los mamíferos. En algunos casos aún se desconoce si hay un gen particular del sistema inmunitario en todos los grupos "intermedios". Sin embargo, si se encuentra, por ejemplo, en mamíferos y en invertebrados, se asume que también está presente (o lo estuvo en una época) en todos los linajes de vertebrados. No es tan sencillo llegar a la conclusión opuesta (que un gen ausente en una especie debe, por tanto, estar ausente en el ancestro común) porque es posible que en linajes individuales se pierdan genes y funciones.

Drosophila, un organismo modelo favorito para muchos aspectos de la investigación biológica, y muchos otros invertebrados poseen un sistema inmunitario innato bien desarrollado. Lo que *Drosophila* comparte con los vertebrados son receptores invariables, los receptores de reconocimiento de patrones que reconocen modelos moleculares comunes de agentes patógenos, y vías de emisión de señales intracelulares que van desde estos receptores hasta la activación del factor de transcripción NFκB (caps. 2 y 6). Numerosas especies de animales multicelulares tienen un casete de genes que codifican las proteínas de esta vía. Esto sugiere que la activación del NFκB es la vía de señalización original y básica en la inmunidad innata, que a su vez conduce a la activación de una serie de genes cuya transcripción depende del NFκB. Esta es una vía casi universal que permite la activación de muchos sistemas diferentes de defensa del hospedador.

16-2 Es probable que los péptidos antimicrobianos sean las defensas inmunitarias más antiguas

Una forma de defensa del hospedador que se encuentra tanto en los vegetales como en los animales y que, en consecuencia, es anterior a la separación de los linajes de vegetales y de animales, es la producción de péptidos antimicrobianos, de los cuales hay una gran cantidad (con gran variedad de características físicas y químicas y de efectos sobre diferentes microbios patógenos). Una clase muy distribuida comprende los péptidos pequeños conocidos como defensinas (sección 2-3). Las defensinas de los mamíferos, de los insectos y de los vegetales difieren en los detalles estructurales (fig. 16-2), pero está claro que todas se relacionan y derivan del mismo sistema ancestral de defensa del hospedador. Se cree que las defensinas actúan al alterar las membranas celulares de bacterias y de hongos, y

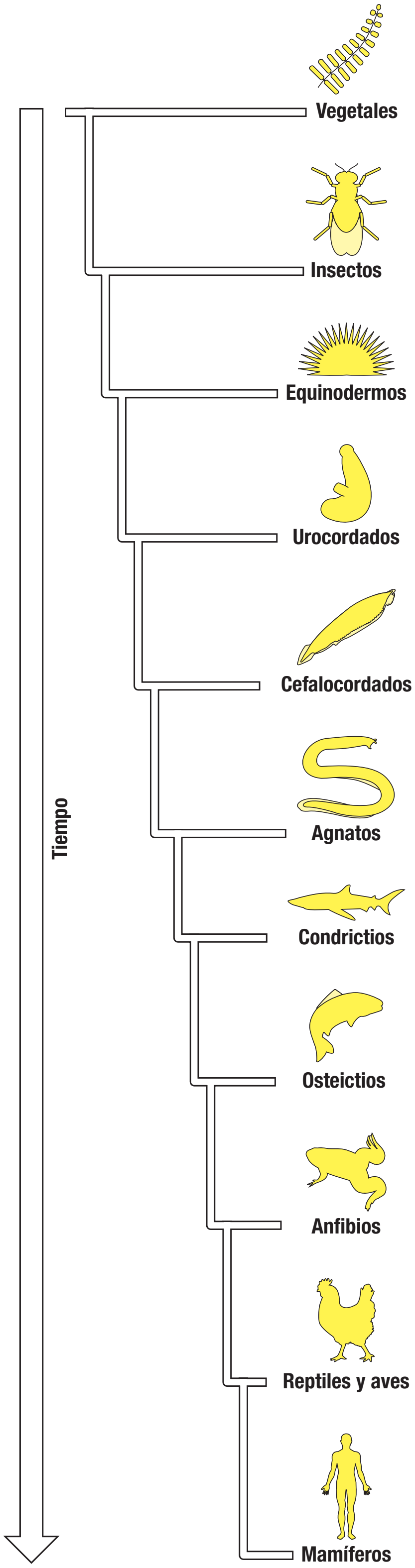


Fig. 16-1. Historia evolutiva de los organismos mencionados en este capítulo. La ramificación del "árbol" evolutivo esquemático mostrado aquí representa el orden de divergencia de los diferentes linajes; es decir, la línea de los vegetales divergió desde su último ancestro común con los animales antes de la separación del linaje de los insectos, y así sucesivamente. Nótese que este árbol no describe las épocas relativas involucradas. Los cordados (el filo que incluye los vertebrados) comprende los urocordados invertebrados (p. ej., ascidias) y los cefalocordados (p. ej., anfioxos) y los agnatos vertebrados (peces sin mandíbula), peces cartilaginosos (condrictios), peces óseos (osteictios), anfibios, reptiles, aves y mamíferos.

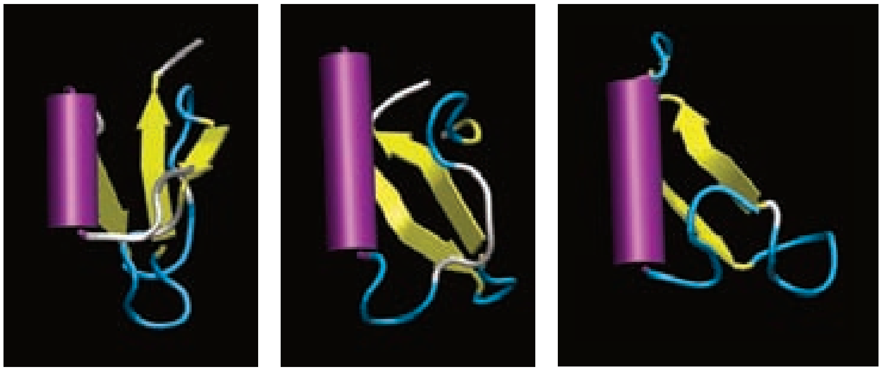


Fig. 16-2. Las defensinas antimicrobianas de vegetales, insectos y mamíferos están relacionadas desde el punto de vista estructural. Se muestra la estructura de la defensina de vegetal AFP-1 del rábano *Raphanus sativus* (panel izquierdo), el péptido antimicrobiano de insecto drosomicina (panel central) de *Drosophila* y la defensina β_2 humana (panel derecho). Los colores indican la naturaleza de la estructura peptídica; las hélices α se muestran en púrpura y las cadenas β en amarillo. Las regiones no estructuradas se muestran en azul verdoso; los giros se muestran en blanco. Las tres defensinas tienen estructuras similares; un segmento corto de hélice α reposa contra dos o tres cadenas de lámina β antiparalela, que se ha conservado desde antes de la divergencia de los reinos vegetal y animal.

también la envoltura de membrana de algunos virus, aunque algunas pueden ser capaces de cruzar membranas celulares microbianas y de entrar a las células.

Casi todos los organismos multicelulares sintetizan muchas defensinas diferentes (la planta *Arabidopsis thaliana* produce 13, *Drosophila* al menos 15 y en seres humanos una célula intestinal única puede producir hasta 21). Las diversas defensinas tienen distintas actividades; algunas son activas contra bacterias grampositivas, unas contra bacterias gramnegativas y otras son específicas para hongos patógenos. Los microorganismos multicelulares también sintetizan otros tipos de péptidos antimicrobianos.

La producción de éstos, tanto por vegetales como por animales, sugiere que este medio de defensa debe haber evolucionado antes de que estos dos linajes divergieran. Es probable que el precursor común de los vegetales y de los animales haya sido un organismo unicelular. Muchos de los otros linajes que divergieron alrededor de esa época son organismos eucariotas unicelulares conocidos en general como protistas (algunos de ellos, como los protozoarios parásitos, hoy causan enfermedades en los seres humanos). Se desconoce si hay péptidos antimicrobianos en los protistas existentes; tampoco está claro si dichos péptidos necesariamente tengan una función protectora en estos organismos. Muchos de los protistas de vida libre consideran a las bacterias como una fuente de alimento más que como una amenaza para su bienestar.

De cualquier modo, cuando se considera la conducta de células fagocíticas en organismos multicelulares, como los macrófagos en los vertebrados, es razonable especular que al menos algunos aspectos de la inmunidad innata evolucionaron a partir de los mecanismos de alimentación fagocítica de eucariotas unicelulares. Todos los vertebrados, y muchos invertebrados, tienen células fagocíticas que patrullan sus vasos sanguíneos y sus tejidos (cap. 2), y que tienen mucho en común con protistas como las amebas. Es posible que las células fagocíticas localizadas en los animales hayan derivado de una población de células que retuvieron la morfología y la conducta de los ancestros unicelulares.

16-3 Los receptores de tipo Toll pueden representar el sistema más antiguo de reconocimiento de agentes patógenos

Si se considera que los péptidos antimicrobianos son la primera forma de defensa contra las infecciones, hay buenas razones para creer que los receptores que reconocen agentes patógenos e inducen la producción de péptidos antimicrobianos figuran entre los primeros receptores dedicados a la defensa del hospedador. Dichos receptores se han descubierto y parecen también haberse conservado al cabo de un prolongado periodo evolutivo. El receptor Toll, descubierto por vez primera en *Drosophila,* induce la expresión de varios mecanismos de defensa del hospedador, entre los que se encuentran los péptidos antimicrobianos que actúan en primera instancia contra bacterias grampositivas y hongos patógenos.

El gen del receptor Toll se identificó por vez primera como un gen que participó en el desarrollo embrionario de *Drosophila* para especificar el patrón dorsoventral correcto. Sólo más tarde se reconoció la función del receptor Toll en la defensa del hospedador en el insecto adulto mediante la investigación de otros científicos, con la observación de que las mutaciones en Toll o en las proteínas de señalización activadas por este receptor afectaron la producción del péptido antimicrobiano drosomicina y la susceptibilidad consiguiente de *Drosophila* a infecciones micóticas. Más tarde, se encontraron homólogos del receptor Toll en otras especies, que variaron desde vegetales hasta mamíferos, en las cuales se asocian con resistencia a infecciones víricas, bacterianas y micóticas. En los vegetales, al igual que en los insectos, las proteínas de tipo Toll participan en la producción de péptidos antimicrobianos, lo que indica su antigua relación con este medio de defensa del hospedador. Han adquirido funciones adicionales en los vertebrados (cap. 2), pero debido a su origen al parecer antiguo son buenos candidatos para al menos un tipo de receptor de agente patógeno primordial.

Los seres humanos y los ratones tienen alrededor de 10 receptores de tipo Toll funcionales, que reconocen componentes de agentes patógenos como paredes celulares de bacterias, de levaduras y de hongos, flagelos bacterianos, RNA vírico y DNA bacteriano (fig. 2-16). El primer receptor de tipo Toll identificado, que ahora se conoce como receptor de tipo Toll 4 (TLR-4), se requiere para una respuesta inmunitaria innata a lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, componentes de la superficie celular de las bacterias gramnegativas (fig. 2-14).

La vía de señalización que va desde el receptor Toll de *Drosophila* también parece estar conservada entre especies muy diferentes y hay buena correspondencia entre sus componentes en *Drosophila* y en los mamíferos (fig. 16-3). El final de la vía en *Drosophila* es la activación de factores de transcripción de la familia Rel (homólogos del factor de transcripción NFκB mamífero), que después se translocan al núcleo para inducir nueva transcripción génica. En *Drosophila*, los factores de transcripción Rel comprometidos en la inducción de péptidos antimicrobianos en respuesta a la estimulación de Toll son el factor de inmunidad semejante a dorsal (DIF) y, en menor grado, el factor de transcripción dorsal. Un tercer miembro de la familia Rel, Relish, también induce la producción de péptidos antimicrobianos, pero en respuesta a una vía de señalización diferente (véase más adelante).

El Toll de *Drosophila* no reconoce de modo directo productos de agentes patógenos, sino que se une a una versión dividida de una proteína propia, la Spätzle. Se desconoce la secuencia exacta de fenómenos que provocan la división de la Spätzle durante respuestas inmunitarias de *Drosophila*, porque la vía mejor descrita para la división de Spätzle opera durante la embriogénesis pero no participa en la defensa del hospedador. La vía de la respuesta inmunitaria parece involucrar moléculas específicas de reconocimiento de agentes patógenos que interactúan con proteasas de serina para iniciar la división de la Spätzle. Se ha identificado una de estas moléculas, una proteína codificada por un gen llamado *semmelweis* (en honor a **Ignaz Semmelweis**, un pionero de la prevención de infecciones en hospitales). Esta proteína es miembro de una familia de proteínas de reconocimiento de peptidoglucano (PGRP), que se unen a los componentes peptidoglucano de las paredes celulares de las bacterias (fig. 2-14); *Drosophila* tiene alrededor de 13 genes PGRP. La proteína codificada por *semmelweis,* PGRP-SA, participa en el reconocimiento de bacterias grampositivas. Otra familia de proteínas de *Drosophila*, las llamadas proteínas de unión a patógenos gramnegativos (GNBP), que reconocen glucanos β-1-3-enlazados, participa en el reconocimiento de hongos y, de manera más bien inesperada, también de bacterias grampositivas. La proteína GNBP1 coopera con PGRP-SA en el reconocimiento de peptidoglucanos de bacterias grampositivas. Todavía no se ha identificado la proteasa de serina activadora de Spätzle de la vía de reconocimiento de bacterias grampositivas, pero se ha identificado una proteasa de serina involucrada en la detección de infecciones micóticas. Esta proteasa, llamada Persefone, tiene similitudes con las proteasas de la vía de la coagulación de hemolinfa de insectos (un líquido en algunos aspectos análogo al suero sanguíneo de los vertebrados) y de sangre de mamíferos, y parece activarse de modo directo por un factor de virulen-

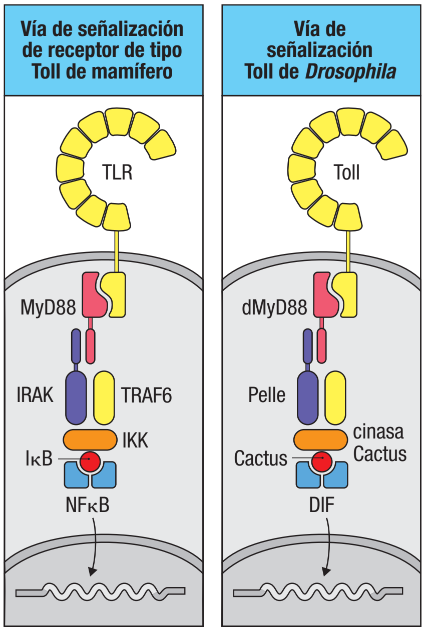

Vía de señalización de receptor de tipo Toll de mamífero
Vía de señalización Toll de *Drosophila*
TLR
MyD88
IRAK
TRAF6
IKK
IκB
NFκB
Toll
dMyD88
Pelle
cinasa Cactus
Cactus
DIF

Fig. 16-3. Comparación de las vías de señalización Toll de *Drosophila* y de los mamíferos. Los componentes de la vía de señalización del receptor de tipo Toll de mamífero que culmina en la activación del NFκB tienen análogos directos en los componentes de la vía de señalización del receptor Toll de *Drosophila.* El dominio intracelular de los receptores de tipo Toll interactúa con un dominio homólogo en la proteína adaptadora MyD88. Ocurre una interacción similar entre el dominio intracelular de Toll y dMyD88. El siguiente paso en ambas vías de señalización ocurre por medio de la interacción de dominios de muerte, entre MyD88 e IRAK en las células de mamíferos, y entre dMyD88 y Pelle en *Drosophila*. Tanto IRAK como Pelle son cinasas de serina. En este punto la vía de señalización de mamífero pasa por un adaptador, TRAF6, que es activado por IRAK y a su vez activa IKK. IKK fosforila el inhibidor del NFκB, IκB, y lo establece como blanco para degradación y libera el factor de transcripción dimérico activo, NFκB. En *Drosophila* se encuentran homólogos de MyD88, TRAF6, y la cinasa IKK, que fosforila el homólogo de IκB de *Drosophila*, Cactus. Además, las partes terminales de la vía también son homólogas entre *Drosophila* y los mamíferos; la fosforilación de Cactus inicia su degradación y la liberación del dímero DIF, que es un miembro de la familia de factores de transcripción NFκB.

cia micótico. Una proteína de reconocimiento específica de hongos, GNBP3, también puede activar al receptor Toll de manera análoga a la de PGRP-SA, pero todavía no está claro si otra proteasa de serina participa en esta vía.

De los receptores de tipo Toll de los mamíferos, TLR-4 tal vez sea aquel cuyo modo de reconocimiento se asemeja de manera más estrecha al del receptor Toll de *Drosophila*; en lugar de unirse de modo directo al ligando bacteriano LPS, se une a él de manera indirecta por medio de una proteína de unión a LPS soluble, que a su vez se une al TLR-4. No obstante, un análogo funcional más importante podría ser el sistema de complemento, en el cual la activación proteolítica de una serie de proteasas genera ligandos para receptores de superficie celular; en el caso del complemento, estos receptores participan en la estimulación de la fagocitosis (cap. 2). Aunque las especificidades de reconocimiento de los receptores de tipo Toll de mamífero ahora parecen haberse determinado de modo bastante completo (cap. 2), todavía no se establece si reconocen de manera directa componentes derivados de agentes patógenos, como suele suponerse, o si esto requiere componentes adicionales, como en el receptor Toll de *Drosophila* y el TLR-4. En particular, no hay una determinación estructural de un reconocimiento de ligando directo por parte del receptor de tipo Toll, aunque se ha demostrado una interacción entre el TLR-5 y su ligando flagelina por otros medios.

16-4 Los genes del receptor de tipo Toll han experimentado diversificación extensa en algunas especies de invertebrados

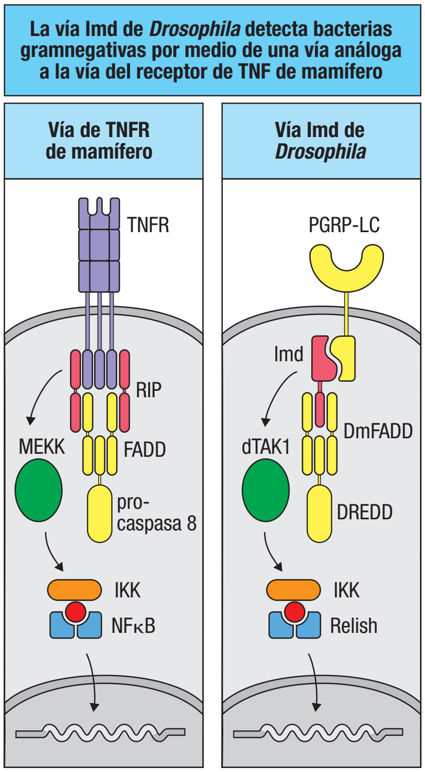
Aun cuando el sistema de receptor de tipo Toll de mamífero es un poco más extenso que el de *Drosophila,* se ha descubierto al menos un caso de una diversificación mucho mayor de estos receptores. La secuencia genómica del erizo de mar *S. purpuratus* revela una complejidad sin precedentes del reconocimiento inmunitario innato. En conjunto, el genoma del erizo marino contiene 222 genes *TLR* diferentes; quedan por determinar las especificidades de las proteínas codificadas. También hay un aumento del número de proteínas que es probable que participen en la emisión de señales a partir de estos receptores, con cuatro genes similares al *MyD88* de mamífero, que codifica una molécula adaptadora (sección 6-27). Es interesante notar que a pesar del número mucho mayor de genes que codifican TLR, al parecer no hay un incremento del número de blancos en flujo descendente, como la familia de factores de transcripción NFκB, lo que sugiere que el resultado final de la señalización del receptor de tipo Toll en el erizo marino será muy similar al que se observa en otros organismos.

Las porciones externas de los receptores de tipo Toll están compuestas de una serie de dominios proteínicos llamados **repeticiones ricas en leucina (LRR)**. Se cree que estas LRR múltiples forman un andamio que en general es adaptable para la unión y el reconocimiento. En el genoma del erizo de mar, los 222 genes *TLR* se clasifican en dos categorías amplias: un pequeño grupo de 11 genes divergentes, y una familia grande de 211 genes, en la cual hay evidencia de hipervariabilidad localizada dentro de regiones LRR particulares. Este hecho, y el gran número de seudogenes en esta familia, se han considerado como prueba de un recambio evolutivo rápido, que podría reflejar especificidades de receptor rápidamente cambiantes. Esto contrastaría con el repertorio limitado y estable de receptores de tipo Toll presentes en los vertebrados, que reconoce un número relativamente pequeño de patrones moleculares invariables relacionados con agentes patógenos (PAMP). Si bien todavía se desconoce la especificidad de agente patógeno de los receptores de tipo Toll del erizo de mar, parece ser que en este grupo de organismos la hipervariabilidad en el dominio de LRR se ha usado para generar un sistema de reconocimiento de agentes patógenos muy diversificado que se basa en receptores de tipo Toll. La misma estrategia también ha surgido de modo independiente en un linaje de vertebrados (véase más adelante).

Pero, ¿implica esta enorme diversificación de reconocimiento basada en TLR una forma primitiva de inmunidad adaptativa en el erizo de mar? Aún se desconoce si todos estos genes de TLR se expresan juntos en un tipo de célula inmunitaria o si lo hacen de una manera restringida desde el punto de vista clonal. En el sistema inmunitario adaptativo de los mamíferos, receptores de antígeno de distintas especificidades se expresan en clonas individuales de linfocitos. Esta expresión clonal permite que las características de la respuesta inmunitaria cambien durante el lapso de vida del organismo por medio de selección clonal de linfocitos con especificidades particulares. Aún es imposible aseverar si la diversificación de receptores de tipo Toll en el erizo de mar sólo ha provocado un aumento de la capacidad de reconocimiento de agentes patógenos, o si hay selección y expansión clonal de células que expresan especificidades particulares de receptor de tipo Toll, que sería el principio de una inmunidad en verdad adaptativa.

16-5 Un segundo sistema de reconocimiento en *Drosophila* homólogo a la vía del receptor de TNF de los mamíferos proporciona protección contra bacterias gramnegativas

En los mamíferos, los receptores de tipo Toll reconocen diversos agentes patógenos, incluso bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y hongos. En *Drosophila*, el receptor de tipo Toll no parece participar en el reconocimiento de bacterias gramnegativas. En cambio, se usa una segunda vía, la **vía Imd (de inmunodeficiencia)**. Se han identificado dos receptores que reconocen bacterias gramnegativas en *Drosophila*, los cuales son miembros de la familia PGRP. Uno es PGRP-LC, que está asociado con la membrana celular; el otro, PGRP-LE, se secreta. Algunos de los pasos de la vía de señalización a partir de estos receptores se han determinado mediante el análisis de mutantes de *Drosophila* susceptibles a infecciones por bacterias gramnegativas, pero no por grampositivas. La vía Imd es muy similar a la vía del receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) de los mamíferos que inicia una nueva transcripción génica (fig. 16-4). La proteína Imd en sí es homóloga a la proteína de unión al receptor de TNF, RIP. El resultado final de la vía Imd es la activación del factor de transcripción Relish, que activa la expresión de varios genes de la respuesta inmunitaria, incluso los que codifican los péptidos antimicrobianos diptericina, atacina y cecropina; éstos son distintos de los péptidos inducidos por la señalización de Toll. De este modo, las vías Toll e Imd activan mecanismos efectores equivalentes para eliminar infecciones. Es probable que estas dos vías de señalización distintas hayan surgido por la duplicación de una vía común de defensa del hospedador más antigua, pero es imposible decir si dicha vía se asemejó a la vía Toll o a la vía Imd. Sin embargo, en los mamíferos, parece ser que las funciones de defensa del hospedador de la vía Imd las han asumido vías de receptor de tipo Toll equivalentes.


La vía Imd de *Drosophila* detecta bacterias gramnegativas por medio de una vía análoga a la vía del receptor de TNF de mamífero

Vía de TNFR de mamífero

Vía Imd de *Drosophila*

Fig. 16-4. *Drosophila* detecta bacterias gramnegativas mediante la vía del receptor de señalización Imd, que es análoga a la vía del receptor de TNF de mamífero. El receptor de TNF transduce señales que inducen la nueva expresión génica o la muerte celular. En la vía del TNFR-I de mamífero, la unión del ligando al receptor permite el reclutamiento del adaptador TRADD (proteína de dominio de muerte asociada con el receptor de TNF, que no se muestra aquí), que a su vez puede reclutar FADD (proteína de dominio de muerte relacionada con Fas), que provoca apoptosis, o RIP (proteína de interacción con el receptor), que es una cinasa de serina/treonina. Cada una de éstas inicia una diferente vía de señalización. FADD activa a la caspasa-8, lo que inicia una cascada de proteasa que conduce a apoptosis, mientras que RIP actúa en una vía por medio de otra cinasa, MEKK3, que activa a la cinasa de IK, IKK, lo que lleva finalmente a la activación del NFκB y la inducción de nueva expresión génica. La vía de Imd parece ser un homólogo en *Drosophila* de la vía del TNFR, y da pie a los mismos resultados. Imd en sí es un homólogo de RIP, mientras que DmFADD es un homólogo de FADD, y DREDD es un homólogo de la caspasa-8. En esta vía, dTAK1 puede ser el homólogo de MEKK3, que activa la cinasa de IK (IKK), lo que resulta en la activación del factor de transcripción Relish y en la inducción de varios genes relacionados con la inmunidad, incluso los que codifican defensinas.

16-6 Un sistema de complemento ancestral opsoniza agentes patógenos para su captación por células fagocíticas

El sistema de complemento es otro medio antiguo de defensa del hospedador (cap. 2). La función más primitiva del complemento probablemente haya sido la opsonización, un medio para incrementar la eficiencia de la captación de agentes patógenos por los fagocitos recolectores que patrullan los espacios corporales de los animales. Incluso antes de que se descubrieran los componentes del complemento en los invertebrados, se había sugerido que el sistema de complemento primitivo contendría un mínimo de tres componentes. El componente fundamental sería C3, que se activaría de manera espontánea, como sucede hoy en la vía alternativa de activación del complemento en los mamíferos (sección 2-16). Dicho elemento activado se uniría al equivalente del factor B, formando una convertasa de C3 que amplificaría la señal original al dividir y activar muchas más moléculas de C3. El tercer componente de este sistema sería un receptor de C3 expresado por fagocitos y capaz de activar la fagocitosis de los agentes patógenos cubiertos por C3.

Esta predicción se ha corroborado por el descubrimiento de componentes del complemento en organismos invertebrados (fig. 16-5). Se ha encontrado un homólogo de C3 en los equinodermos: es producido por celomocitos ameboides,

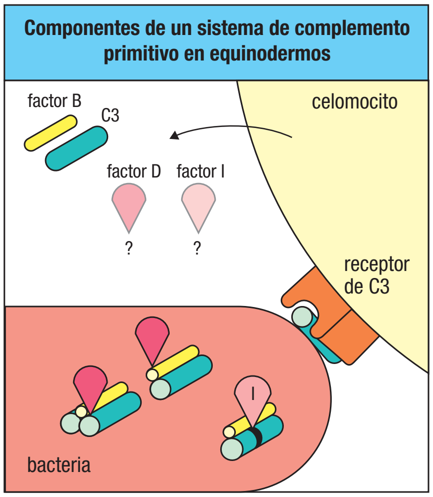

Componentes de un sistema de complemento primitivo en equinodermos
factor B
C3
celomocito
factor D
factor I
?
?
receptor de C3
I
bacteria

Fig. 16-5. En los equinodermos se presentan los componentes de un sistema de complemento simple. El sistema de complemento de los equinodermos se asemeja a la vía alternativa de activación del complemento de los mamíferos. Los equinodermos poseen equivalentes de los componentes del complemento C3 y factor B, que son producidos por celomocitos, y se cree que también poseen equivalentes del factor D y de la proteína reguladora del complemento factor I. En este sistema, el componente C3 activado de modo espontáneo se uniría a la superficie de agentes patógenos, donde a su vez se uniría al factor B, cuya división por una proteasa en el líquido celómico, un equivalente hasta ahora no identificado del factor D, crearía la convertasa de C3 C3bBb, que puede dividir y activar muchas más moléculas de C3. Puesto que los celomocitos de equinodermo son fagocitos que captan con facilidad células cubiertas con C3, se cree que deben expresar un receptor de C3. Por último, la convertasa de C3 es inactivada por otra proteasa humoral no identificada, que se cree que es el equivalente del factor I.

células fagocíticas presentes en el líquido celómico de los equinodermos, y su expresión aumenta en presencia de bacterias. También se ha identificado un homólogo del factor V en los equinodermos. En los mamíferos, el factor B lo activa otra proteasa (el factor D) y, si bien todavía no se ha identificado un equivalente del factor D en los equinodermos, el sitio en el cual el factor D divide está conservado en el factor B de dichos organismos. Así, los equinodermos parecen poseer los componentes del lazo de amplificación de la vía alternativa de activación del complemento, en la cual el componente C3 activado de modo espontáneo se une al factor B, que luego es dividido por el factor D para crear una convertasa de C3 activa, que divide más C3. En lo que se refiere a la función del C3 dividido, si bien todavía no se ha identificado un receptor de dicho componente en los equinodermos, se sabe que las células cubiertas con él son captadas por fagocitos de equinodermo con mayor eficiencia que las no cubiertas y, de esta manera, parece ser que en estos invertebrados existe un sistema de complemento opsonizante funcional que equivale al sistema ancestral predicho.

La activación espontánea de C3 y su amplificación por el factor B plantea el mismo problema para los equinodermos que para los mamíferos: ¿de qué modo se regula tal sistema para evitar el daño hístico (secciones 2-17 y 2-22)? Se desconoce cómo se logra esto en los equinodermos, aunque hay pruebas indirectas de la presencia de un “factor I” que puede desactivar C3, y es posible que existan genes importantes y sus productos reguladores del complemento, pero que aún no se hayan identificado. El sitio de división del factor I está conservado en el C3 de equinodermo y en el líquido celómico pueden encontrarse fragmentos de C3 congruentes divididos en ese sitio. Sin embargo, en los equinodermos las células fagocíticas en sí producen las proteínas C3 y el factor B (fig. 16-5), y es posible que se secreten de manera directa sobre la superficie de los microbios, de modo muy parecido a la manera en que las células T secretan sus moléculas efectoras directamente hacia la interfaz entre la célula T y su blanco. En tal caso hay menor necesidad de proteínas reguladoras que eviten que el complemento ataque las células propias del organismo.

Con el surgimiento de los cordados, los principales componentes del sistema de complemento parecen haberse establecido de forma apropiada. En el urocordado *Ciona*, del cual se ha determinado la secuencia completa del genoma, se han identificado homólogos de C3 y de factor B, así como varios genes homólogos a integrinas, que podrían codificar receptores del complemento. En otro urocordado, *Halocynthia*, se sabe que una familia de integrina de receptor parecido a CR3 tiene una función en la fagocitosis mediada por C3. El marcador característico de muchas proteínas reguladoras del complemento de mamífero es un dominio pequeño llamado repetición de consenso corta (SCR) o repetición de proteína de control del complemento (CCP) (sección 2-22). En el genoma de *Ciona* se han identificado varios genes de proteínas que portan esos dominios SCR y se espera que algunos de éstos tengan funciones reguladoras del complemento.

Se desconoce qué tan antiguo es este sistema de complemento opsonizante. Se han encontrado homólogos de C3 en invertebrados relacionados más distantemente con los vertebrados que los equinodermos o los urocordados, de manera notable cangrejos herradura y *Drosophila,* pero no se ha definido su función. C3, que se divide y activa por medio de proteasas de serina, está claramente relacionado desde el punto de vista evolutivo con el inhibidor de serina proteasa macroglobulina α_2 y al parecer se ha duplicado a partir de él. En *Drosophila* tal vez haya al menos cuatro homólogos de C3 que contienen el enlace tioéster característico de esta familia de proteínas (sección 2-15); este enlace le permite a las proteínas activadas unirse de manera covalente a la superficie de los agentes patógenos. Estas proteínas se conocen como **proteínas portadoras de tioéster (TEP)**.

Se cree que las TEP tienen cierta función inmunitaria en *Drosophila,* porque la expresión de al menos tres de ellas incrementa cuando *Drosophila* es infectada por bacterias. *Drosophila* tiene células fagocíticas (hemocitos) en la hemolinfa, pero hasta ahora no hay evidencia de actividad opsonizante en ésta. Además, las TEP son sintetizadas por el cuerpo graso de *Drosophila*, el equivalente del hígado de los mamíferos, más que por las células fagocíticas en sí, como es el caso para el homólogo de C3 de equinodermo. Así, aunque las TEP de *Drosophila* muestran una clara relación evolutiva con C3, podrían tener alguna función muy diferente. Esto se observa con mayor claridad en otro insecto, el mosquito *Anopheles gambiae,* en el cual la proteína TEP1 es producida por hemocitos e inducida en respuesta a infecciones. En *Anopheles* también hay evidencias directas de la unión de TEP1 a superficies bacterianas, y de la participación de TEP en la fagocitosis de bacterias gramnegativas. Por consiguiente, el origen del sistema del complemento podría preceder la separación antigua de los Bilateria (animales multicelulares diferentes a las esponjas y a los celenterados) en protostomas, que incluyen los insectos, y deuterostomas, que incluyen los equinodermos y los cordados (y en consecuencia los vertebrados).

16-7 La vía de la lectina de activación del complemento evolucionó en los invertebrados

Después de su aparición inicial, el sistema de complemento parece haber evolucionado mediante la adquisición de nuevas vías de activación, lo que permite que las superficies microbianas sean seleccionadas de forma específica como objetivos. Es probable que el primero de estos nuevos sistemas de activación del complemento en aparecer haya sido la vía de la ficolina, que está presente tanto en los vertebrados como en algunos invertebrados muy relacionados, como los urocordados. Las ficolinas están relacionadas con las colectinas (sección 2-14), la familia a la cual pertenece la lectina de unión a manosa (MBL) de los vertebrados. Al igual que las colectinas, las ficolinas tienen un dominio parecido a colágeno y un dominio de unión a carbohidrato, y forman una estructura multimérica en “ramo de tulipanes” similar. Sin embargo, el dominio de unión a carbohidrato de las ficolinas no está relacionado con las lectinas de tipo C, como la MBL, sino que es similar al fibrinógeno. El dominio de unión a carbohidrato de la ficolina tiene la capacidad de unirse a la *N*-acetilglucosamina, como lo hace la MBL, aunque esta última también tiene la capacidad de unirse a carbohidratos que contienen manosa, los cuales no reconocen las ficolinas. Desde el punto de vista evolutivo, las ficolinas quizá precedan a las colectinas, las cuales también se observan por vez primera en los urocordados.

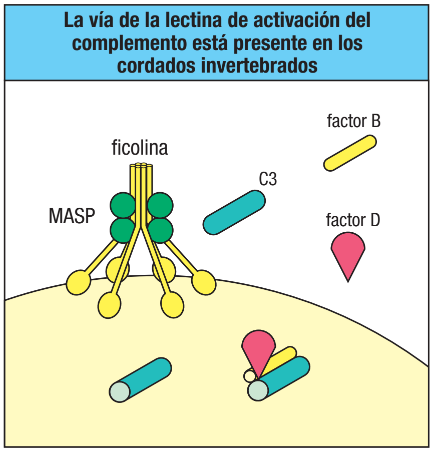

La vía de la lectina de activación del complemento está presente en los cordados invertebrados

Fig. 16-6. Una vía mediada por lectina de activación del complemento está presente en los cordados invertebrados. Una vía de activación del complemento mediada por lectina se ha definido en una ascidia, un urocordado. La ficolina, que usa un dominio parecido a fibrinógeno más que un dominio de lectina de tipo C para unirse a ligandos de carbohidrato sobre la superficie de un agente patógeno, se relaciona con proteasas de serina homólogas a las proteasas de serina relacionadas con MBL, MASP1 y MASP2. La unión de ficolina a una superficie celular permite a las MASP dividir y activar el componente C3. El C3b activado se une al agente patógeno e inicia un lazo de amplificación, en el cual el C3b unido se une al factor B, lo que le permite ser dividido por el factor D para crear una convertasa de C3, C3bBb, que divide C3 para producir más C3b.

En el genoma de *Ciona* se han identificado homólogos tanto de MBL como del componente de la vía clásica del complemento C1q, otra colectina. Esto sugiere que en la evolución de la vía clásica de activación del complemento mediada por anticuerpos (sección 2-13), la molécula de inmunoglobulina ancestral (que no apareció sino hasta mucho más tarde en la evolución) aprovechó una familia ya diversificada de colectinas en lugar de impulsar la multiplicidad de C1q a partir de un ancestro parecido a la MBL.

La activación del complemento por ficolinas y por colectinas está mediada por proteasas de serina llamadas MASP (proteasas de serina asociadas con MBL) que tienen la capacidad de dividir e inactivar los componentes C2, C4 y C3. En los vertebrados, dos MASP diferentes (MASP1 y MASP2) se relacionan con las ficolinas y con las colectinas, y esto también parece ser cierto para las ficolinas de los invertebrados. En la misma especie ascidia en la cual se identificaron las ficolinas se han descubierto dos homólogos de MASP de los mamíferos distintos en los invertebrados. No se ha determinado la especificidad de las MASP de los invertebrados, pero es probable que sean capaces de dividir y activar el componente C3. Este sistema de complemento de ficolinas de invertebrados (fig. 16-6), es idéntico desde el punto de vista funcional a las vías mediadas por ficolina y por MBL que se encuentran en los mamíferos. Así, el sistema del complemento mínimo de los equinodermos se ha perfeccionado en los urocordados por medio del reclutamiento de un sistema de activación específico que puede dirigir el depósito de C3 sobre la superficie de los microbios. El sistema de activación del complemento evolucionó más mediante la diversificación de una colectina parecida a C1q y sus MASP relacionadas para convertirse en los componentes iniciadores (C1q, C1r y C1s) de la vía clásica del complemento. Esto sólo podría ocurrir después de la evolución de las moléculas de reconocimiento específicas de antígeno del sistema inmunitario adaptativo, lo cual se considera a continuación.

Resumen

El sistema inmunitario innato proporciona una defensa temprana contra el ataque de agentes patógenos y alerta al sistema inmunitario adaptativo respecto al hecho de que ha empezado una invasión. Esta función doble parece operar por medio de una vía de señalización muy antigua, la vía Toll, que antecede por mucho tiempo al sistema inmunitario adaptativo y que está presente en los invertebrados y en los vertebrados. En algunos organismos, el sistema inmunitario innato ha experimentado una diversificación extensa, como la expansión de la familia de receptores de tipo Toll del erizo de mar. Las primeras moléculas de defensa que surgieron en organismos multicelulares probablemente fueron péptidos antimicrobianos, los cuales producen tanto los organismos vegetales como los animales. Otro componente de la inmunidad innata de los animales, las células fagocíticas que recolectan agentes patógenos entrantes, podría haberse originado en eucariotas parecidas a las amebas unicelulares. El sistema del complemento también antecede a los vertebrados, puesto que se encuentra en los equinodermos y en los urocordados.

Evolución de la respuesta inmunitaria adaptativa

La evolución de la inmunidad adaptativa es un problema fascinante. Durante mucho tiempo su origen fue incierto, debido en parte a que parecía haber surgido de modo repentino como un sistema biológico completo casi al mismo tiempo que los invertebrados con mandíbula. Su formación comienza a aclararse, a medida que se aplican métodos moleculares en un rango más amplio de especies. Como se verá en esta parte del capítulo, la evolución de la inmunidad adaptativa en los vertebrados con mandíbula parece haber sido posible por la invasión de un gen de tipo inmunoglobulina putativo por un elemento genético susceptible de transposición. Esto confirió al gen ancestral de inmunoglobulina la capacidad de experimentar reordenamiento génico somático y, de esta manera, generar diversidad. Cuando un elemento de DNA móvil se escinde a sí mismo de un fragmento de DNA, se introducen alteraciones de la secuencia original en el DNA del hospedador cuando los extremos cortados se vuelven a unir; este es el origen de la diversidad de los receptores de antígenos en el sistema inmunitario adaptativo de los vertebrados superiores.

No obstante, descubrimientos recientes han revelado que especies diferentes a los vertebrados con mandíbula también han desarrollado modos de diversificar receptores que reconocen agentes patógenos que, al menos en un caso, parecen generar un sistema inmunitario en verdad adaptativo. Se verá que la diversificación también puede basarse en el corte y empalme alternativo de una gama extensa de exones variados dentro de un gen de tipo inmunoglobulina, o en la introducción de mutaciones somáticas, o en reordenamiento génico somático de genes con una estructura similar a la de los receptores de tipo Toll.

Asimismo, hay muchas preguntas sin responder en cuanto a la inmunidad adaptativa de los vertebrados. ¿Cuáles fueron las características del gen que fue invadido? Debió parecerse a un miembro de la superfamilia de genes de inmunoglobulina y tal vez ya haya funcionado como algún tipo de receptor de antígeno, lo que le habría permitido operar de manera apropiada en su forma alternativa. Esto debería ayudar a estrechar de forma considerable la búsqueda. ¿Cuál fue la función del tipo de célula en el cual se expresó este ancestro de inmunoglobulina y que podría hacer buen uso de esta nueva habilidad para generar una diversidad de moléculas de reconocimiento de antígeno? Quizás haya habido algo como un linfocito, pero también podría haber sido una célula fagocítica, como un macrófago o un leucocito polimorfonuclear, que después perdió la capacidad de fagocitar al adquirir por evolución nuevas funciones por la expresión de un receptor de antígeno variable. La respuesta a esta cuestión en realidad se desconoce. Incluso podría haberse parecido a un linfocito NK primitivo, en el cual un receptor invariable de la superfamilia de inmunoglobulinas ya estaba involucrado en el reconocimiento de una molécula primordial parecida a las del MHC. O tal vez fue algún tipo de célula muy diferente que ya no existe en los vertebrados.

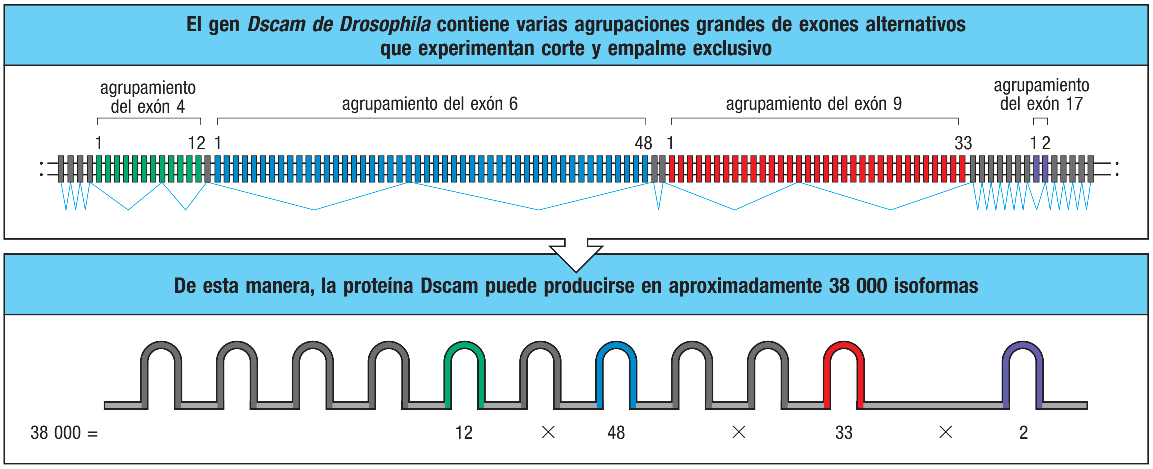
16-8 Algunos invertebrados generan diversidad extensa en un repertorio de genes de tipo inmunoglobulina

Hasta hace muy poco tiempo se creía que la inmunidad de los invertebrados se limitaba a un sistema innato que tenía una diversidad muy restringida en el reconocimiento de agentes patógenos. Esta idea se basó en el conocimiento de que la inmunidad innata de los vertebrados dependía de alrededor de 10 receptores de tipo Toll distintos y de un número similar de otros receptores que también reconocen PAMP, y también en la suposición de que no había más en los invertebrados. De cualquier modo, en estudios recientes se han descubierto al menos dos ejemplos de diversificación extensa de un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas en los invertebrados, que potencialmente podrían proporcionar un amplio rango de reconocimiento de agentes patógenos.

En *Drosophila,* las células del cuerpo graso y los hemocitos actúan como parte del sistema inmunitario. Las células del cuerpo graso secretan proteínas, como las defensinas antimicrobianas, hacia la hemolinfa, donde se encuentra otra proteína llamada **molécula de adherencia celular del síndrome de Down (Dscam)**, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas. La Dscam originalmente se descubrió en la mosca como una proteína involucrada en la especificación de circuitos neuronales. También se sintetiza en las células del cuerpo graso y en los hemocitos, que pueden secretarla hacia la hemolinfa, donde se cree que opsoniza bacterias invasoras y ayuda a su fagocitosis por los fagocitos.

La proteína Dscam contiene múltiples dominios de tipo inmunoglobulina, por lo general 10. El gen de la Dscam evolucionó para contener un gran número de exones alternativos para varios de estos dominios (fig. 16-7). El exón 4 de la proteína Dscam puede ser codificado por cualquiera de 12 exones diferentes, cada uno de los cuales especifica un dominio de inmunoglobulina con una secuencia diferente. La agrupación de exones 6 tiene 48 exones alternativos, la agrupación 9 otros 33 y la agrupación 17 contiene 2. Se calcula que el gen de la Dscam podría codificar alrededor de 38 000 isoformas de proteína. Se propuso una participación de la Dscam en la inmunidad cuando se encontró que la fagocitosis *in vitro* de *E. coli* por hemocitos aislados que carecían de Dscam fue menos eficiente que lo normal. Estas observaciones sugieren que al menos parte de este extenso repertorio de exones alternativos quizás haya evolucionado para diversificar la capacidad de los insectos para reconocer agentes patógenos. Esta función de la Dscam también se ha confir-

Fig. 16-7. La proteína Dscam de inmunidad innata de *Drosophila* contiene múltiples dominios de inmunoglobulina y se diversifica en gran medida a través de corte y empalme alternativo. El gen de la proteína Dscam en *Drosophila* contiene varias agrupaciones grandes de exones alternativos. Las agrupaciones que codifican los exones 4 (verde), 6 (azul claro), 9 (rojo) y 17 (azul oscuro) contienen 12, 48, 33 y dos exones alternativos, respectivamente. Para cada una de estas agrupaciones, sólo se usa un exón alternativo en el mRNA de *Dscam* completo. Hay cierto uso diferencial de exones en las neuronas, en las células del cuerpo graso y en los hemocitos. Los tres tipos de células usan la gama completa de exones alternativos para los exones 4 y 6. Para el exón 9, hay un uso restringido de exones alternativos en los hemocitos y en las células del cuerpo graso. El uso combinatorio de exones alternativos en el gen *Dscam* hace posible generar más de 38 000 isoformas de proteína. Adaptado de Anastassiou. D.: *Genome Biol.* 2006, 7:R2.


El gen *Dscam de Drosophila* contiene varias agrupaciones grandes de exones alternativos que experimentan corte y empalme exclusivo
agrupamiento del exón 4
agrupamiento del exón 6
agrupamiento del exón 9
agrupamiento del exón 17
1
12
1
48
1
33
1 2
De esta manera, la proteína Dscam puede producirse en aproximadamente 38 000 isoformas
38 000 =
12
×
48
×
33
×
2

mado en el caso de *Anopheles gambiae*, en el cual se ha mostrado que la inactivación del homólogo de Dscam, AgDscam, debilita la resistencia normal del mosquito a bacterias y al parásito *Plasmodium* que causa el paludismo.

Otro invertebrado, esta vez un molusco, usa una estrategia diferente para diversificar una proteína de la superfamilia de inmunoglobulinas para su empleo en la inmunidad. El caracol de agua dulce *Biomphalaria glabrata* expresa una pequeña familia de **proteínas relacionadas con fibrinógeno (FREP)** que se cree que participa en la inmunidad innata. Los hemocitos producen las FREP y las secretan hacia la hemolinfa. La concentración aumenta cuando el caracol es infectado por parásitos (es el hospedador intermedio para los esquistosomas parasitarios que causan esquistosomiasis en los seres humanos). Las FREP tienen uno o dos dominios inmunoglobulina en su extremo amino y un dominio fibrinógeno en el extremo carboxilo. Los dominios inmunoglobulina pueden interactuar con agentes patógenos, mientras que el dominio fibrinógeno puede conferir a la FREP propiedades parecidas a lectina que ayudan a precipitar el complejo.

El genoma de *B. glabrata* contiene muchas copias de genes de FREP que pueden dividirse en aproximadamente 13 subfamilias. Un estudio de las secuencias de miembros expresados de la subfamilia FREP3 reveló que las FREP producidas en un organismo individual están muy diversificadas en comparación con las de los genes de la línea germinal. Hay menos de cinco genes en la subfamilia FREP3, pero se ha encontrado que un caracol individual genera más de 45 proteínas FREP3 distintas, todas con secuencias un poco diferentes. Un análisis de las secuencias de las proteínas sugirió que esta diversificación se debe a la acumulación de mutaciones puntuales en uno de los genes de FREP3 de la línea germinal. Aunque aún se desconoce el mecanismo preciso de esta diversificación, y el tipo de célula en el cual ocurre, sugiere cierta similitud con la hipermutación somática, que ocurre durante respuestas inmunitarias humorales en los vertebrados (sección 4-18). El mecanismo de *Biomphalaria* parece representar una manera para diversificar moléculas involucradas en la defensa inmunitaria, pareciéndose de nuevo en algunos aspectos a la estrategia de una respuesta inmunitaria adaptativa.

En ninguno de los ejemplos anteriores se sabe si la diversificación de receptores se acompaña de una expresión, distribuida de manera clonal, de receptores de especificidad diferente. Por lo tanto, aún es imposible afirmar que estos mecanismos proporcionan lo que en general se requiere en una definición de inmunidad adaptativa: la capacidad de selección de variantes particulares y la capacidad de memoria inmunitaria. Sin embargo, en la siguiente sección se proporciona un ejemplo de este tipo.

16-9 Los agnatos poseen un sistema inmunitario adaptativo que utiliza reordenamiento génico somático para diversificar receptores construidos a partir de dominios LRR

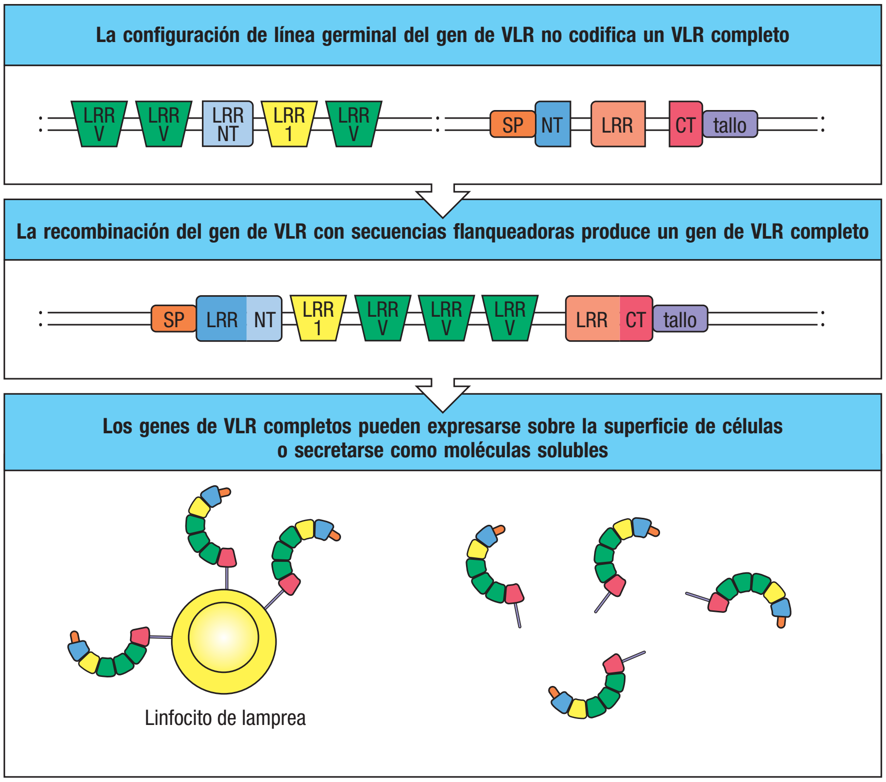
Desde hace al menos 50 años se sabe que todos los peces provistos de mandíbula (los gnatóstomos) pueden montar una respuesta inmunitaria adaptativa. Incluso los peces cartilaginosos, el grupo más antiguo de peces con mandíbula que sobrevive hasta la actualidad, tienen tejido linfoide organizado, receptores de célula T e inmunoglobulinas, y la capacidad para montar respuestas inmunitarias adaptativas. La inmunidad adaptativa en todos estos organismos se basa en el ensamblaje de receptores de antígenos mediante el mecanismo de recombinación somática basada en RAG. Hasta hace muy poco tiempo se creía que los invertebrados y los agnatos carecían de los signos de un sistema inmunitario adaptativo. Esta noción ahora se ha desmentido. Un examen más cercano de las especies de agnatos sobrevivientes revela que de hecho poseen la capacidad para generar respuestas inmunitarias contra agentes patógenos y contra aloinjertos, y que muestran características de memoria inmunitaria.

Desde hace algunos años se sabe que el mixino y la lamprea podrían montar una forma de rechazo acelerado de injertos cutáneos y exhibir un tipo de hipersensibilidad tardía. También parecieron tener en su suero una actividad que se comportó como una aglutinina específica, cuyos títulos incrementan luego de inmunizaciones secundarias, de un modo similar a los anticuerpos en los vertebrados superiores. Estos animales también tuvieron células que parecieron experimentar una activación rápida (transformación en ráfaga) tras estimulación con mitógenos, de manera similar a los linfocitos. Sin embargo, no hubo evidencia de un timo ni de inmunoglobulinas.

Con los avances en técnicas moleculares, las investigaciones reciente se han dedicado a caracterizar los genes expresados por las células parecidas a linfocitos de la lamprea *Petromyzon marinus*. No se han encontrado genes relacionados con los de los receptores de célula T o con los de las inmunoglobulinas. No obstante, estas células expresan grandes cantidades de mRNA de genes que codifican múltiples dominios LRR, el mismo dominio proteínico a partir del cual se construyen los receptores de tipo Toll que reconocen agentes patógenos.

Esto podría sólo significar que estas células están especializadas para reconocer agentes patógenos y reaccionar a ellos; sin embargo, las proteínas LRR expresadas reservaron algunas sorpresas. En lugar de estar presentes en sólo algunas formas, como en casi todos los organismos, tuvieron secuencias de aminoácidos muy variables y mostraron un tipo de reordenamiento de LRR, con un gran número de unidades LRR variables colocadas entre unidades LRR amino terminal y carboxilo terminal menos variables. Estas proteínas que contienen LRR, llamadas **receptores variables de linfocitos (VLR)**, tienen una región tallo invariable que las conecta a la membrana plasmática por medio de un enlace glucosilfosfatidilinositol, y se pueden fijar a la célula o, en otras ocasiones, secretarse hacia el suero como anticuerpos.

El análisis de la organización de los genes de VLR de lamprea expresados indica que se ensamblan mediante un proceso de reordenamiento génico somático (fig. 16-8). En la configuración de línea germinal hay un solo gen de VLR, pero incompleto. Éste codifica un péptido de señal, una unidad LRR amino terminal parcial y una unidad LRR carboxilo terminal parcial, pero estos tres bloques de secuencia codificadora están separados por DNA no codificador que no contiene señales típicas para el corte y empalme del RNA, ni las secuencias de señal de recombinación (RSS) presentes en los genes de inmunoglobulina (sección 4-4).


La configuración de línea germinal del gen de VLR no codifica un VLR completo

La recombinación del gen de VLR con secuencias flanqueadoras produce un gen de VLR completo

Los genes de VLR completos pueden expresarse sobre la superficie de células o secretarse como moléculas solubles

Fig. 16-8. La recombinación somática de un gen de VLR incompleto de línea germinal genera un repertorio diverso de genes de VLR completos en la lamprea. Panel superior: la única copia incompleta del gen de VLR de lamprea contiene un armazón para el gen completo: el péptido de señal (SP), parte de una unidad de LRR amino terminal (NT, azul oscuro) y de una unidad LRR carboxilo terminal (rojo) que se divide en dos partes (LRR y CT) por medio de secuencias de DNA no codificadoras interpuestas. En regiones flanqueadoras cercanas del cromosoma hay múltiples copias de otras partes de los "casetes" del gen de VLR que contienen copias únicas o dobles de dominios LRR variables (verde) y casetes que codifican parte de los dominios LRR amino terminales (azul claro y amarillo). Panel central: mediante algún proceso de recombinación de célula somática, se usan unidades de LRR alternativas para formar un gen de VLR completo; dicho gen contiene el casete de LRR amino terminal ensamblado (LRR NT) y la primera LRR (amarillo) seguida por varias unidades de LRR variables (verde) y la unidad LRR carboxilo terminal completada. El receptor se fija a la membrana celular por medio de un enlace glucosilfosfatidilinositol (GPI) de la región tallo (púrpura). Panel inferior: un linfocito individual experimenta reordenamiento génico somático para producir un VLR único. Estos receptores se pueden fijar a la superficie del linfocito mediante anclajes de GPI, o secretarse hacia el suero. Eventos de reordenamientos somático únicos en cada linfocito en desarrollo generan un repertorio de VLR de especificidades diversas. Adaptado de Pancer, Z. y Cooper, M.D.: *Annu. Rev. Immunol.* 2006, 24:497-518.

No obstante, en las regiones que flanquean el gen de VLR incompleto hay un gran número de “casetes” de DNA que contienen unidades de LRR (uno, dos o tres dominios LRR a la vez).

Cada linfocito de lamprea expresa un gen de VLR completo y único, que ha experimentado recombinación de estas regiones flanqueadoras con el gen de VLR de línea germinal. Las unidades LRR flanqueadoras parecen estar incorporadas de forma aleatoria en el gen de VLR, en pasos que llevan a la compleción del encasquetamiento amino terminal de la subunidad LRR, seguida por la adición de dominios LRR internos y, por último, por la eliminación de las regiones no codificadoras internas para completar la formación del dominio LRR carboxilo terminal. En la actualidad los investigadores buscan el mecanismo molecular que permite este reordenamiento: la conversión génica es un candidato atractivo. Se cree que este mecanismo de reordenamiento somático puede generar tanta diversidad en las proteínas VLR como es posible para las inmunoglobulinas. De este modo, la diversidad del repertorio anticipatorio de los agnatos puede estar limitada no por el número de receptores posibles que pueden generar, sino por el número de linfocitos presentes en cualquier individuo, como en el sistema inmunitario adaptativo de sus primos evolutivos, los gnatóstomos.

16-10 La inmunidad adaptativa basada en un repertorio diversificado de genes de tipo inmunoglobulina apareció de manera repentina en los peces cartilaginosos

En los peces provistos de mandíbula y en todos los vertebrados superiores, la inmunidad adaptativa es posible debido a un evento específico que ocurrió en algún ancestro de los primeros organismos mencionados, cuando un DNA móvil portador las recombinasas *RAG* ancestrales, se insertó por sí mismo en un fragmento de DNA, probablemente en un gen similar a uno de inmunoglobulina o a uno de receptor de célula T de la región V. Los genomas procariota y eucariota contienen diversos elementos de DNA móviles, conocidos como elementos transponibles o transposones, que pueden moverse por sí mismos, o a copias de ellos, a diferentes posiciones en los cromosomas, en el proceso conocido como transposición. Los transposones contienen dos elementos esenciales, una secuencia que codifica una enzima (llamada una transposasa), que es una recombinasa de DNA con la capacidad de cortar DNA bicatenario para insertar y escindir el elemento, y secuencias de repetición terminales que son reconocidas por la transposasa y que se requieren para que el elemento pueda experimentar escisión e inserción (fig. 16-9). Una característica clave de la transposición es que tanto la inserción como la escisión causan cambios del DNA blanco “hospedador”. La inserción de un transposón permite la formación de secuencias adicionales cortas en cada extremo del elemento

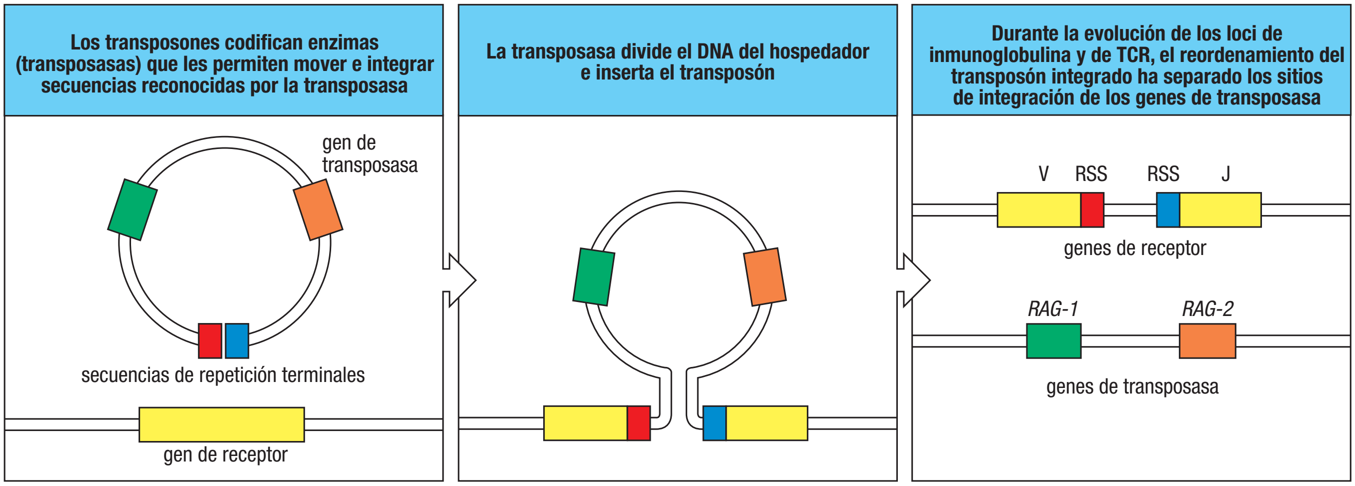

Los transposones codifican enzimas (transposasas) que les permiten mover e integrar secuencias reconocidas por la transposasa
gen de transposasa
secuencias de repetición terminales
gen de receptor
La transposasa divide el DNA del hospedador e inserta el transposón
Durante la evolución de los loci de inmunoglobulina y de TCR, el reordenamiento del transposón integrado ha separado los sitios de integración de los genes de transposasa
V
RSS
RSS
J
genes de receptor
RAG-1
RAG-2
genes de transposasa

Fig. 16-9. La integración de un transposón en un gen de receptor finalmente originó los genes de inmunoglobulina y de receptor de célula T, y su capacidad de recombinación somática. Los transposones son secuencias de DNA que pueden moverse alrededor del genoma al escindirse a sí mismos desde un sitio e insertarse en otro. Panel izquierdo: un transposón debe contener dos elementos funcionales, una secuencia que codifique una transposasa, la enzima que media la escisión y la integración del transposón, y secuencias de reconocimiento específicas para la transposasa, que están presentes en cada extremo del transposón y que se requieren para que éste se escinda del DNA o se integre en el mismo. Panel central: después de la escisión del DNA (que no se muestra), el transposón se reinserta en otro lugar. La transposasa divide el DNA genómico en un sitio aleatorio y después une los extremos libres del transposón a los extremos cortados del DNA genómico. Un transposón se escinde por medio de un proceso inverso, la transposasa aproxima las secuencias terminales y después corta el transposón del DNA genómico. Panel derecho: en la evolución de los genes de inmunoglobulina y de receptor de célula T (TCR), un evento de integración inicial en la mitad de un receptor de superficie celular va seguido por reordenamientos de DNA que separaron los genes de transposasa, que ahora se conocen como los genes *RAG-1* y *RAG-2,* de las secuencias terminales del transposón, que ahora se denominan secuencias de señal de recombinación (RSS).

integrado; el proceso de escisión deja estas secuencias en el DNA y forma también una mella en el DNA hospedador que se arregla por medio de los mecanismos de reparación de DNA propensos a error de la célula.

En el caso del transposón que se cree que inició la evolución del sistema inmunitario adaptativo de los vertebrados, la transposasa habría sido la recombinasa RAG ancestral. Después del fenómeno de integración original, parece ser que las secuencias de los transposones que codifican la recombinasa se separaron de sus secuencias de reconocimiento. Esto podría haber ocurrido más simplemente por la deleción de los genes de transposasa del transposón integrado en el gen de receptor inmunitario primordial, mientras que una copia del transposón en otro lugar del genoma retuvo los genes de transposasa pero perdió las secuencias de reconocimiento relacionadas, las repeticiones terminales. Estas terminales preservadas en el gen de receptor inmunitario se convirtieron en las secuencias de señal de recombinación (RSS) que flanquean segmentos génicos en genes de inmunoglobulina y de receptor de célula T, mientras que las secuencias que codifican las transposasas se convirtieron en los genes *RAG-1* y *RAG-2,* que ahora codifican la recombinasa que es esencial para el reordenamiento de los genes de receptores de antígenos (sección 4-5). Durante muchos años se propuso un transposón como el origen de los genes RAG, porque, de forma inusual en los mamíferos, estos genes carecen de intrones, que es una característica de los transposones. Se sabía bien que la acción de las proteínas RAG sobre las RSS fuera similar al mecanismo de escisión de transposón, pero sólo hasta hace poco se demostró que las proteínas RAG actuales pueden catalizar la inserción en el DNA de un fragmento de DNA portador de las RSS, un proceso idéntico a la transposición.

El origen del reordenamiento génico somático en la escisión de un elemento transponible es una paradoja aparente en el reordenamiento de los genes del sistema inmunitario. Esto es, que las RSS se unen con precisión en el DNA escindido, que no tiene función adicional y cuyo destino es irrelevante para la célula, mientras que los extremos cortados en el DNA genómico, que forma parte del gen de inmunoglobulina o de receptor de célula T, se unen mediante un proceso propenso a errores, lo que se consideraría una desventaja. De cualquier modo, esto tiene sentido cuando se analiza desde el punto de vista del transposón, porque éste preserva su integridad por medio de su mecanismo de escisión, mientras que el destino del DNA que deja atrás carece de importancia para él. Como resultó ser, la unión propensa a errores en el gen de inmunoglobulina primitivo generó una útil diversidad de las moléculas usadas para el reconocimiento de antígenos y se seleccionó de forma evidente. La duplicación, la reduplicación y la recombinación subsiguientes del gen de receptor inmunitario y sus RSS insertadas al final produjeron los loci de múltiples segmentos de inmunoglobulina y de receptor de célula T de los vertebrados actuales.

16-11 El blanco del transposón pudo haber sido un gen codificador de un receptor de superficie celular que portaba un dominio V de tipo inmunoglobulina

Las proteínas que contienen dominios de tipo inmunoglobulina son omnipresentes en los reinos vegetal, animal y bacteriano, lo que hace de ésta una de las subfamilias de proteína más abundantes; en especies cuyos genomas se han secuenciado por completo, se encuentra que la superfamilia de inmunoglobulinas es una de las familias de dominios de proteína de mayor tamaño en el genoma. Las funciones de los miembros de esta superfamilia son muy diferentes y constituyen un notorio ejemplo de selección natural que adquiere una estructura útil (el pliegue básico del dominio de inmunoglobulina) y lo adapta a diferentes propósitos.

Los dominios de la superfamilia de inmunoglobulinas pueden dividirse en cuatro familias, V (que se asemeja a un dominio variable de inmunoglobulina), C1 y C2 (que son parecidos a dominios de región constante) y los dominios I más diversos (con base en diferencias estructurales y de secuencia). Los dominios V, C1 y C2 se encuentran en muchas moléculas del sistema inmunitario. Por ejemplo, las inmunoglobulinas y los receptores de célula T tienen dominios V y C1, las moléculas CD4 poseen dominios V y C2 y las CD8 sólo dominios V, mientras las moléculas del MHC de clase I y las de clase II ostentan dominios C1. Las moléculas de adherencia VCAM e ICAM contienen dominios C2 y I. Los dominios I parecen ser los más distintos. Además de encontrarse en moléculas de adherencia del sistema inmunitario, están presentes en proteínas fuera de dicho sistema, como las proteínas musculares titina y minititina.

El dominio ancestral en el cual se insertó el transposón para crear la capacidad de reordenamiento ciertamente fue un dominio V. Lo más probable es que este dominio se haya enlazado a un dominio C1 para formar un receptor transmembrana, dado que ésta es la organización básica tanto de los receptores de célula T como de las inmunoglobulinas. Es posible que el receptor original haya sido un dominio V acoplado a un dominio C2, una combinación que se encuentra, por ejemplo, en los receptores KIR de los linfocitos citolíticos naturales (NK) y en otros miembros de la familia extendida de receptores de leucocitos (sección 2-31), con una transformación evolutiva subsiguiente del dominio C2 en un dominio C1 dentro del linaje que originó las inmunoglobulinas y los receptores de célula T, aunque esto es menos probable. Los genes que tienen estos dos tipos de organización se han encontrado en el urocordado *Ciona:* dos genes contienen dominios V en asociación con dominios C2, y otros dos contienen dominios V enlazados a dominios parecidos a C1 y a C2. Estos dos últimos son los candidatos más probables para el ancestro de los receptores de antígenos de los vertebrados.

Otras dos familias de proteínas de invertebrados que contienen dominios V se han identificado en el cefalocordado *Branchiostoma* (el anfioxo). Una familia comprende proteínas que contienen dominios V de inmunoglobulina asociados con dominios de unión a quitina, más que con dominios C de inmunoglobulina. La segunda familia la representa una proteína que contiene un dominio V enlazado con un dominio con múltiples segmentos transmembrana. En ambos casos, hasta ahora no hay evidencias de alguna función inmunitaria relacionada con esta proteína.

16-12 Diferentes especies generan diversidad de inmunoglobulinas de distintos modos

Casi todos los animales con los cuales el ser humano está familiarizado generan gran parte de su diversidad de receptores de antígenos de la misma manera que los seres humanos, al juntar segmentos génicos en diferentes combinaciones (caps. 3 y 4). No obstante, se notaron algunas excepciones (sección 4-19) que se consideran de nuevo en este capítulo. Algunos animales usan el reordenamiento génico para siempre juntar el mismo segmento génico V y J inicialmente, y luego diversifican esta región V recombinada. En los pollos y en los conejos se diversifica mediante conversión génica en la bolsa de Fabricio (en los pollos) o en otro órgano linfoide intestinal (en los conejos) (fig. 16-10). Otros animales pueden generar su repertorio diverso principalmente por medio de la hipermutación somática de una región V recombinada bastante invariable. La generación de cierta diversidad de inmunoglobulina dentro de las placas de Peyer del íleon de la oveja quizá dependa de este mecanismo, aunque en esta especie también opera la conversión génica.

Los loci de inmunoglobulina de los peces óseos, y de los vertebrados superiores, están organizados de tal modo que bloques separados que contienen regiones V repetidas yacen en flujo ascendente de bloques de regiones D (en el locus V_H) y de bloques de regiones J. Por otra parte, los peces cartilaginosos tienen múltiples copias de casetes separados V_L-J_L-C_L y V_H-D_H-J_H-C_H, y activa el reordenamiento dentro de casetes individuales (fig. 16-10). Aunque estos mecanismos difieran del proceso ortodoxo descrito en el capítulo 4, en el cual la diversidad se genera mediante reordenamiento génico combinatorio, en la mayoría de los casos se requiere un evento de reordenamiento somático.

En las rayas y en los tiburones, algunos de los genes de inmunoglobulina no se generan por medio de reordenamiento. En cambio, estos organismos tienen múltiples regiones V_L (y en ocasiones regiones V_H) “reordenadas” en el genoma

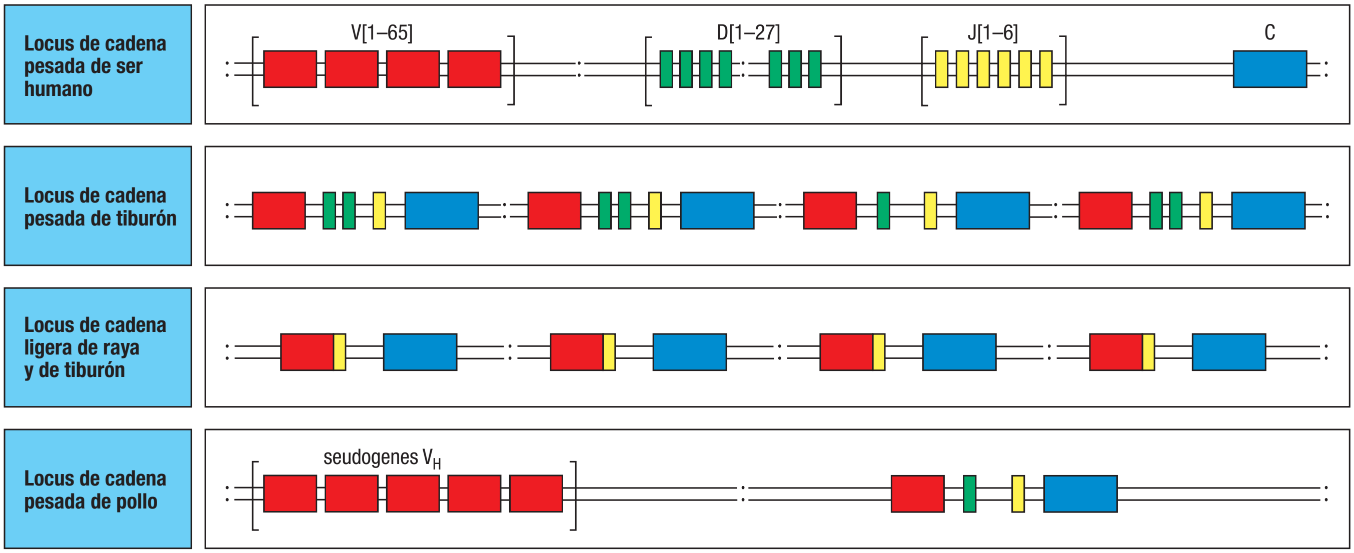

Locus de cadena pesada de ser humano
V[1–65]
D[1–27]
J[1–6]
C
Locus de cadena pesada de tiburón
Locus de cadena ligera de raya y de tiburón
Locus de cadena pesada de pollo
seudogenes V_H

Fig. 16-10. La organización de los genes de inmunoglobulina es diferente en distintas especies, pero puede generar un repertorio diverso de receptores. La organización de los genes de cadena pesada de inmunoglobulina de los mamíferos, en los cuales hay agrupaciones separadas de segmentos génicos V, D y J repetidos, no es la única solución al problema de generar un repertorio diverso de receptores. Otros vertebrados han encontrado soluciones alternativas. En grupos “primitivos”, como el de los tiburones, el locus consta de múltiples repeticiones de una unidad básica compuesta de un segmento génico V, uno o dos segmentos génicos D, uno J y uno C. Una versión más extrema de esta organización se encuentra en el locus de cadena ligera parecido a λ de algunos peces cartilaginosos, como las rayas y los tiburones, en los cuales la unidad repetida consta de genes VJ-C ya reordenados, a partir de los cuales se hace una elección aleatoria para la expresión. En los pollos hay un solo grupo de reordenamiento de segmentos génicos en el locus de cadena pesada, pero múltiples copias de seudogenes de segmento V. La diversidad en este sistema se crea mediante conversión génica, en la cual secuencias de los seudogenes V_H se copian en el gen V_H reordenado único.

de la línea germinal (fig. 16-10) y al parecer generan diversidad al activar la transcripción de diferentes copias. Estos son ejemplos de sistemas de inmunoglobulina no combinatoria, aunque en el sentido estricto aún hay diversidad combinatoria, que se genera por el apareamiento subsiguiente de las cadenas pesada y ligera. Es poco probable que esta organización de los loci de cadena ligera represente una etapa evolutiva intermedia, porque en ese caso los genes de cadena pesada y los de cadena ligera debieron adquirir de manera independiente la capacidad de reordenamiento mediante un proceso de evolución convergente en vez de divergente. Es mucho más probable que, después de la divergencia de los peces cartilaginosos, algunos de los loci de inmunoglobulina de un ancestro común de este grupo se hayan reordenado en la línea germinal por medio de la activación de los genes *RAG* en células germinales, con la herencia consiguiente de loci reordenados por la descendencia. En estas especies, los loci de línea germinal reordenados pueden conferir ciertas ventajas, quizá en el desarrollo temprano antes de que se establezca un repertorio complejo, o para asegurar respuestas rápidas contra agentes patógenos comunes al usar un grupo preformado de cadenas de inmunoglobulina.

La forma predominante de inmunoglobulina en los peces cartilaginosos es IgM, al igual que en los peces óseos. Los peces cartilaginosos también tienen al menos dos tipos de cadenas pesadas de inmunoglobulina que no se encuentran en algunas especies que evolucionaron más recientemente. Uno, la IgW, tiene seis dominios de región constante, mientras que el otro, IgNAR (que significa nuevo receptor de antígeno), parece relacionarse con la IgW pero ha perdido el primer dominio constante y no se aparea con cadenas ligeras; en cambio, forma un homodímero en el cual cada dominio V forma un sitio separado de unión a antígeno. Se cree que la molécula de IgW sólo está presente como un receptor de superficie celular sobre las células B, función que pudo haber sido asumida por la IgD, que se encuentra por vez primera en los peces óseos. Esta variabilidad sugiere que en los primeros peces cartilaginosos las inmunoglobulinas habían evolucionado recientemente y presentaban variantes para ser probadas por selección natural.

16-13 Los receptores de célula T tanto α:β como γ:δ están presentes en los peces cartilaginosos

No se han encontrado receptores de célula T ni inmunoglobulinas en especie alguna anterior, en términos evolutivos, a los peces cartilaginosos. Lo que sorprende es que para el momento en que se les observa por vez primera, tienen en esencia la misma forma que se observa en los mamíferos. La identificación de homólogos de TCR de cadena β y de cadena δ de tiburones, y de cadenas diferentes de TCRα, β, γ y δ de una raya, muestran que incluso en la época más temprana en que pueden identificarse estos receptores del sistema inmunitario adaptativo, ya se habían diversificado en al menos dos sistemas de reconocimiento. Además, cada uno muestra diversidad originada por el reordenamiento somático combinatorio. Si bien todavía no se entiende por completo la función de las células T γ:δ en el sistema inmunitario adaptativo de los mamíferos, la divergencia muy temprana de los dos grupos de receptores de célula T y su conservación en la evolución subsiguiente, sugieren una separación temprana de sus funciones.

16-14 Las moléculas del MHC clases I y II también se encuentran por vez primera en los peces cartilaginosos

Se esperaría ver a los ligandos específicos de receptores de célula T, las moléculas del MHC, surgir alrededor de la misma época en la evolución. De hecho, las moléculas del MHC están presentes en los peces cartilaginosos y en todas las especies superiores pero, al igual que los receptores de célula T, no se han encontrado en agnatos ni en invertebrados. Los genes que codifican las cadenas α y β del MHC de clase I y del de clase II están presentes en los tiburones, y sus productos parecen funcionar igual que las moléculas del MHC de los mamíferos. Los residuos clave de la hendidura de unión al péptido que interactúan con los extremos de este último, en las moléculas del MHC de clase I, o con su región central, en las moléculas del MHC de clase II, están conservados en las moléculas del MHC del tiburón.

Además, los genes del MHC también son polimórficos en los tiburones, con múltiples alelos de loci de clase I y de clase II. En algunas especies, hasta ahora se han identificado más de 20 alelos del MHC de clase I. Para las moléculas del MHC clase II del tiburón, las cadenas α y las β de la clase II son polimórficas. Así, no sólo la función de las moléculas del MHC en la selección de péptidos para su presentación evolucionó durante la divergencia entre los agnatos y los peces cartilaginosos, sino que la selección continua impuesta por agentes patógenos provocó el polimorfismo que es una característica particular del MHC.

Los genes del MHC de clase I pueden clasificarse en los clásicos del MHC de clase I (a veces llamado de clase Ia) y los no clásicos del MHC de clase Ib (sección 5-17). Esto también es cierto en peces cartilaginosos, porque los genes de clase I de los tiburones incluyen algunos que se asemejan a moléculas de clase Ib de mamíferos. No obstante, se cree que los genes de clase Ib de los tiburones no son ancestros directos de los de clase Ib de los mamíferos. En cambio, algunos genes de clase Ib, entre los que destacan CD1 y algunos que tienen funciones distintas a la presentación de antígenos, como la glucoproteína zinc-α_2 y el receptor Fc con una estrecha relación estructural con las moléculas del MHC de clase I, FcRn (sección 9-15), parecen haber evolucionado en etapas tempranas, antes de la divergencia entre los peces cartilaginosos y la línea de vertebrados, y es probable que tengan homólogos en todos los vertebrados. Para los otros genes de clase I, parece ser que dentro de cada uno de los cinco linajes principales de vertebrados (peces cartilaginosos, peces con aletas lobuladas, peces con aletas con espinas radiadas óseas, anfibios y mamíferos) estos genes se han separado de manera independiente en loci clásicos y en loci no clásicos.

Así, todas las características particulares de las moléculas del MHC están presentes cuando estas moléculas se encuentran por vez primera, y no hay formas intermedias que guíen el entendimiento de su evolución. De este modo, si bien puede rastrearse la evolución de los componentes del sistema inmunitario innato, persiste la mayor parte del misterio del origen del sistema inmunitario adaptativo.

¿Cuál fue la fuerza selectiva que impulsó la evolución de la inmunidad adaptativa en los vertebrados superiores? Se ha especulado que pudo haber sido un efecto secundario de la adquisición de mandíbulas, lo que llevó a la capacidad para comer una variedad más amplia de alimentos. La exposición consiguiente del tejido intestinal a conchas duras o a exoesqueletos quitinosos pudo provocar un aumento de la incidencia de infecciones. Sin embargo, la adquisición de una mandíbula sólo fue uno de varios cambios que ocurrieron durante la transición de agnatos a vertebrados provistos de mandíbula, tanto en la organización del cuerpo vertebrado como en el desarrollo de los organismos y su estilo de vida. Algunos moluscos, entre los que destacan los cefalópodos con pico (como los pulpos y los calamares), también comen presas con concha o con huesos y, de esta manera, esta característica en sí no parece ser una fuerza selectiva suficiente para el desarrollo de inmunidad adaptativa.

De hecho, ahora se reconoce que los agnatos tienen su propia forma de inmunidad adaptativa, aunque está construida con base en un conjunto diferente de estructuras fundamentales. Así, aunque quizá no se tenga una respuesta definitiva a la pregunta de cuáles fueron las fuerzas que permitieron la elaboración, dependiente de RAG, de la inmunidad adaptativa, nunca ha estado más claro que, como Charles Darwin comentó acerca de la evolución en general, "a partir de un principio tan simple, formas interminables de lo más bello y maravilloso han evolucionado, y continúan haciéndolo".

Resumen

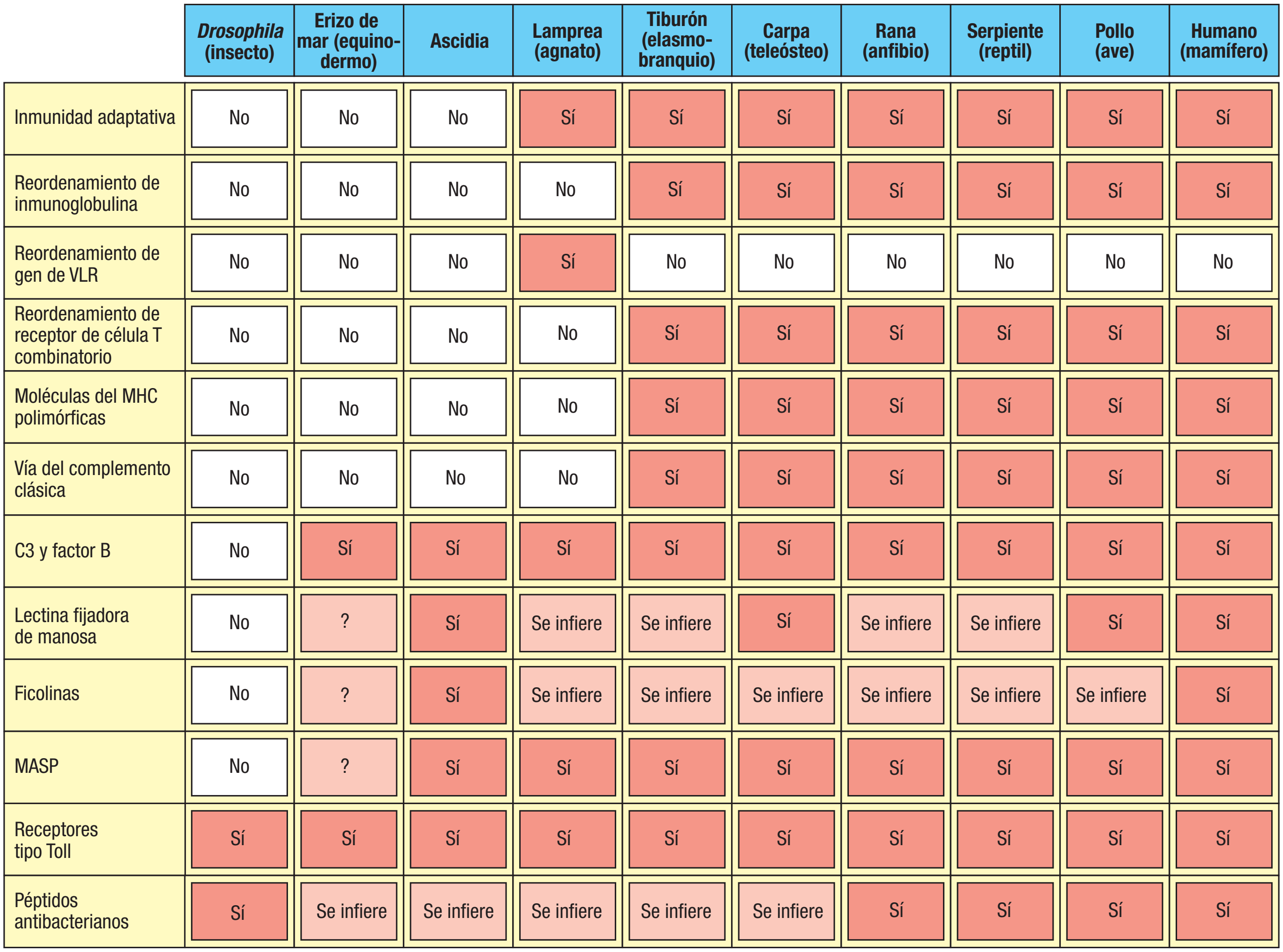
Alguna vez considerada un "*Big Bang* inmunitario" por completo inexplicable, ahora se cree que la evolución de una respuesta inmunitaria adaptativa en los vertebrados provistos de mandíbula se relaciona con la inserción aleatoria de un transposón en un miembro de la superfamilia de genes de inmunoglobulina. Este evento debió ocurrir en una línea germinal en un ancestro de los vertebrados. Por azar, las secuencias terminales del transposón se colocaron en un sitio apropiado dentro del gen primordial de receptor de antígeno, para permitir la recombinación somática intramolecular, lo que preparó el terreno para el reordenamiento génico somático pleno que se observa en los genes actuales de inmunoglobulina y de receptor de célula T. Los genes de transposasa (los genes *RAG*), tal vez del mismo transposón, se separaron de las secuencias terminales del transposón y ahora son transportados en un cromosoma diferente.

Muchos animales que no son vertebrados con mandíbula tienen el potencial de generar una cantidad antes insospechada de diversidad en el repertorio de receptores que reconoce agentes patógenos y que los defiende contra los mismos. El extenso contenido genómico de receptores de tipo Toll en el erizo de mar es análogo al extenso corte y empalme alternativo de una gama de exones codificadores de dominios de inmunoglobulina en *Drosophila,* y mediante un mecanismo de mutación somática en el molusco *Biomphalaria.* De forma más notable, los peces sin mandíbula, primos cercanos vertebrados del ser humano, han adquirido por evolución un sistema inmunitario adaptativo construido sobre una base por completo diferente (la diversificación de los dominios LRR más que de los dominios de inmunoglobulina) pero que por lo demás parece tener las características esenciales de selección clonal y de memoria inmunológica de un sistema inmunitario adaptativo verdadero.

Resumen del capítulo 6

La evolución del sistema inmunitario, que se resume en la figura 16-11, ha sido en su mayor parte un proceso gradual de diversificación creciente a partir de un pequeño número de vías de reconocimiento y efectoras muy antiguas; un proceso gradual interrumpido por la notoria adquisición de inmunidad adaptativa. Después de dicho evento, regresó el ritmo progresivo de desarrollo y de diversificación uniformes. Desde la época de los ancestros comunes de los animales y de los vegetales, los péptidos antimicrobianos han sido un mecanismo de defensa básico, suplementado más tarde por la retención de células fagocíticas móviles capaces de eliminar microbios invasores. Evolucionaron sistemas de inmunidad innata que dirigieron con mayor eficiencia los agentes patógenos hacia los fagocitos; el primero de ellos fue una versión simple de la vía alternativa de activación del complemento, que fue seguido por la evolución de una vía mediada por lectina. Ahora se reconoce que en los parientes cercanos del ser humano, los agnatos, existe una forma de inmunidad adaptativa basada en un sistema de reordenamiento de genes portadores de LRR más que en inmunoglobulinas y receptores de célula T. La inmunidad adaptativa en peces provistos de mandíbula surgió a partir de un sistema inmunitario ancestral hasta ahora desconocido, con la evolución rápida de un complemento total de receptores de célula T y de inmunoglobulinas, junto con las moléculas presentadoras de antígenos del MHC de clase I y del de clase II. La evolución subsiguiente ha servido para refinar el sistema inmunitario adaptativo, pero su naturaleza esencial permanece sin cambios.

Fig. 16-11. Resumen del surgimiento evolutivo de las características inmunitarias innatas y de las adaptativas.



	Drosophila (insecto)	Erizo de mar (equinodermo)	Ascidia	Lamprea (agnato)	Tiburón (elasmobranquio)	Carpa (teleósteo)	Rana (anfibio)	Serpiente (reptil)	Pollo (ave)	Humano (mamífero)
Inmunidad adaptativa	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Reordenamiento de inmunoglobulina	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Reordenamiento de gen de VLR	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Reordenamiento de receptor de célula T combinatorio	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Moléculas del MHC polimórficas	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Vía del complemento clásica	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
C3 y factor B	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Lectina fijadora de manosa	No	?	Sí	Se infiere	Se infiere	Sí	Se infiere	Se infiere	Sí	Sí
Ficolinas	No	?	Sí	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Sí
MASP	No	?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Receptores tipo Toll	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Péptidos antibacterianos	Sí	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Se infiere	Sí	Sí	Sí	Sí

Preguntas

16-1 *Comentar las características que distinguen la inmunidad innata de la adaptativa.*

16-2 *a) ¿Un sistema inmunitario adaptativo podría basarse en un repertorio de receptores que no experimentan reordenamiento génico somático? b) El genoma del erizo marino contiene un gen que se cree está relacionado con el transposón RAG ancestral. ¿Qué implica esto acerca de la evolución alternativa de inmunidad adaptativa en los agnatos y los vertebrados con mandíbula?*

16-3 Drosophila melanogaster *puede expresar un repertorio diverso de isoformas de Dscam. ¿Esto implica que tiene inmunidad adaptativa? ¿Por qué?*

Referencias de sección

16-1 La evolución del sistema inmunitario puede estudiarse al comparar los genes expresados por diferentes especies

Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A., Evans, C.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P.G., Scherer, S.E., Li, P.W., Hoskins, R.A., Galle, R.F., *et al.*: **The genome sequence of *Drosophila melanogaster*.** *Science* 2000, **287**:2185–2195.

Gregory, S.G., Sekhon, M., Schein, J., Zhao, S., Osoegawa, K., Scott, C.E., Evans, R.S., Burridge, P.W., Cox, T.V., Fox, C.A., *et al.*: **A physical map of the mouse genome.** *Nature* 2002, **418**:743–750.

Mural, R.J., *et al.*: **A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome.** *Science* 2002, **296**:1617–1618.

16-2 Es probable que los péptidos antimicrobianos sean las defensas inmunitarias más antiguas

Ganz, T.: **Defensins and host defense.** *Science* 1999, **286**:420–421.

Ganz, T.: **Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:710–720.

Gura, T.: **Innate immunity. Ancient system gets new respect.** *Science* 2001, **291**:2068–2071.

Hoffmann, J.A.: **Innate immunity of insects.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:4–10.

Thomma, B.P., Cammue, B.P., and Thevissen, K.: **Plant defensins.** *Planta* 2002, **216**:193–202.

16-3 Los receptores de tipo Toll pueden representar el sistema más antiguo de reconocimiento de agentes patógenos

Hetru, C., Troxler, L., and Hoffmann, J.A.: ***Drosophila melanogaster* antimicrobial defense.** *J. Infect. Dis.* 2003, **187 Suppl 2**:S327–S334.

Hoffmann, J.A., Kafatos, F.C., Janeway, C.A., and Ezekowitz, R.A.: **Phylogenetic perspectives in innate immunity.** *Science* 1999, **284**:1313–1318.

Imler, J.L., and Hoffmann, J.A.: **Toll and Toll-like proteins: an ancient family of receptors signaling infection.** *Rev. Immunogenet.* 2000, **2**:294–304.

Imler, J.L., and Hoffmann, J.A.: **Toll receptors in innate immunity.** *Trends Cell Biol.* 2001, **11**:304–311.

Imler, J.L., and Hoffmann, J.A.: **Toll signaling: the TIReless quest for specificity.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:105–106.

Gottar, M., Gobert, V., Matskevich, A.A., Reichhart, J.M., Wang, C., Butt, T.M., Belvin, M., Hoffmann, J.A., and Ferrandon, D.: **Dual detection of fungal infections in *Drosophila* via recognition of glucans and sensing of virulence factors.** *Cell* 2006, **127**:1425–1437.

Pili-Floury, S., Leulier, F., Takahashi, K., Saigo, K., Samain, E., Ueda, R., and Lemaitre, B.: ***In vivo* RNA interference analysis reveals an unexpected role for GNBP1 in the defense against Gram-positive bacterial infection in *Drosophila* adults.** *J. Biol. Chem.* 2004, **279**:12848–12853.

Royet, J., Reichhart, J.M., and Hoffmann, J.A.: **Sensing and signaling during infection in *Drosophila*.** *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**:11–17.

16-4 Los genes del receptor de tipo Toll han experimentado diversificación extensa en algunas especies de invertebrados

Rast, J.P., Smith, L.C., Loza-Coll, M., Hibino, T., Litman, G.W.: **Genomic insights into the immune system of the sea urchin.** *Science* 2006, **314**:952–956.

Samanta, M.P., Tongprasit, W., Istrail, S., Cameron, R.A., Tu, Q., Davidson, E.H., Stolc, V.: **The transcriptome of the sea urchin embryo.** *Science* 2006, **314**:960–962.

16-5 Un segundo sistema de reconocimiento en *Drosophila* homólogo a la vía del receptor de TNF de los mamíferos proporciona protección contra bacterias gramnegativas

Ferrandon, D., Jung, A.C., Criqui, M., Lemaitre, B., Uttenweiler-Joseph, S., Michaut, L., Reichhart, J., and Hoffmann, J.A.: **A drosomycin-GFP reporter transgene reveals a local immune response in *Drosophila* that is not dependent on the Toll pathway.** *EMBO J.* 1998, **17**:1217–1227.

Georgel, P., Naitza, S., Kappler, C., Ferrandon, D., Zachary, D., Swimmer, C., Kopczynski, C., Duyk, G., Reichhart, J.M., and Hoffmann, J.A.: ***Drosophila* immune deficiency (IMD) is a death domain protein that activates antibacterial defense and can promote apoptosis.** *Dev. Cell* 2001, **1**:503–514.

Hoffmann, J.A., and Reichhart, J.M.: ***Drosophila* innate immunity: an evolutionary perspective.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:121–126.

Rutschmann, S., Jung, A.C., Zhou, R., Silverman, N., Hoffmann, J.A., and Ferrandon, D.: **Role of *Drosophila* IKKγ in a *toll*-independent antibacterial immune response.** *Nat. Immunol.* 2000, **1**:342–347.

16-6 Un sistema de complemento ancestral opsoniza agentes patógenos para su captación por células fagocíticas

Gross, P.S., Al-Sharif, W.Z., Clow, L.A., and Smith, L.C.: **Echinoderm immunity and the evolution of the complement system.** *Dev. Comp. Immunol.* 1999, **23**:429–442.

Smith, L.C.: **The complement system in sea urchins.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001, **484**:363–372.

Smith, L.C., Clow, L.A., and Terwilliger, D.P.: **The ancestral complement system in sea urchins.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:16–34.

Smith, L.C., Shih, C.S., and Dachenhausen, S.G.: **Coelomocytes express SpBf, a homologue of factor B, the second component in the sea urchin complement system.** *J. Immunol.* 1998, **161**:6784–6793.

16-7 La vía de la lectina de activación del complemento evolucionó en los invertebrados

Fujita, T.: **Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:346–353.

Holmskov, U., Thiel, S., and Jensenius, J.C.: **Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense.** *Annu. Rev. Immunol.* 2003, **21**:547–578.

Matsushita, M., and Fujita, T.: **Ficolins and the lectin complement pathway.** *Immunol. Rev.* 2001, **180**:78–85.

Matsushita, M., and Fujita, T.: **The role of ficolins in innate immunity.** *Immunobiology* 2002, **205**:490–497.

Nonaka, M., Azumi, K., Ji, X., Namikawa-Yamada, C., Sasaki, M., Saiga, H., Dodds, A.W., Sekine, H., Homma, M.K., Matsushita, M., *et al.*: **Opsonic complement component C3 in the solitary ascidian, *Halocynthia roretzi*.** *J. Immunol.* 1999, **162**:387–391.

Raftos, D., Green, P., Mahajan, D., Newton, R., Pearce, S., Peters, R., Robbins, J., and Nair, S.: **Collagenous lectins in tunicates and the proteolytic activation of complement.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001, **484**:229–236.

Smith, L.C., Azumi, K., and Nonaka, M.: **Complement systems in invertebrates. The ancient alternative and lectin pathways.** *Immunopharmacology* 1999, **42**:107–120.

16-8 Algunos invertebrados generan diversidad extensa en un repertorio de genes de tipo inmunoglobulina

Dong, Y., Taylor, H.E., and Dimopoulos, G.: **AgDscam, a hypervariable immunoglobulin domain-containing receptor of the *Anopheles gambiae* innate immune system**. *PLoS Biol* 2006, **4**:e229.

Loker, E.S., Adema, C.M., Zhang, S.M., Kepler, T.B.: **Invertebrate immune systems—not homogeneous, not simple, not well understood.** *Immunol. Rev.* 2004, **198**:10–24.

Watson, F.L., Puttmann-Holgado, R., Thomas, F., Lamar, D.L., Hughes, M., Kondo, M., Rebel, V.I., and Schmucker, D.: **Extensive diversity of Ig-superfamily proteins in the immune system of insects.** *Science* 2005, **309**:1826–1827.

Zhang, S.M., Adema, C.M., Kepler, T.B., and Loker, E.S.: **Diversification of Ig superfamily genes in an invertebrate.** *Science* 2004, **305**:251–254.

16-9 Los agnatos poseen un sistema inmunitario adaptativo que utiliza reordenamiento génico somático para diversificar receptores construidos a partir de dominios LRR

Cooper, M.D., Alder, M.N.: **The evolution of adaptive immune systems.** *Cell* 2006, **124**:815–822.

Finstad, J. and Good, R.A. **The evolution of the humoral immune response. 3. Immunologic responses in the lamprey.** *J. Exp. Med.* 1964, **120**:1151–1168.

Litman, G.W., Finstad, F.J., Howell, J., Pollara, B.W., and Good, R.A.: **The evolution of the immune response. 3. Structural studies of the lamprey immuoglobulin.** *J. Immunol.* 1970, **105**:1278-85.

Pancer, Z., Amemiya, C.T., Ehrhardt, G.R., Ceitlin, J., Gartland, G.L., and Cooper, M.D.: **Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey.** *Nature* 2004, **430**:174–180.

16-10 La inmunidad adaptativa basada en un repertorio diversificado de genes de tipo inmunoglobulina apareció de manera repentina en los peces cartilaginosos

Agrawal, A.: **Amersham Pharmacia Biotech & Science Prize. Transposition and evolution of antigen-specific immunity.** *Science* 2000, **290**:1715–1716.

Agrawal, A., Eastman, Q.M., and Schatz, D.G.: **Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system.** *Nature* 1998, **394**:744–751.

Hansen, J.D., and McBlane, J.F.: **Recombination-activating genes, transposition, and the lymphoid-specific combinatorial immune system: a common evolutionary connection.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **248**:111–135.

van Gent, D.C., Mizuuchi, K., and Gellert, M.: **Similarities between initiation of V(D)J recombination and retroviral integration.** *Science* 1996, **271**:1592–1594.

Schatz, D.G.: **Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and the evolution of the adaptive immune system.** *Immunol. Res.* 1999, **19**:169–182.

16-11 El blanco del transposón pudo haber sido un gen codificador de un receptor de superficie celular que portaba un dominio V de tipo inmunoglobulina

Cannon, J.P., Haire, R.N., and Litman, G.W.: **Identification of diversified genes that contain immunoglobulin-like variable regions in a protochordate.** *Nat. Immunol.* 2002, **3**:1200–1207.

Rast, J.P., and Litman, G.W.: **Towards understanding the evolutionary origins and early diversification of rearranging antigen receptors.** *Immunol. Rev.* 1998, **166**:79–86.

16-12 Diferentes especies generan diversidad de inmunoglobulinas de distintos modos

Anderson, M.K., Shamblott, M.J., Litman, R.T., and Litman, G.W.: **Generation of immunoglobulin light chain gene diversity in *Raja erinacea* is not associated with somatic rearrangement, an exception to a central paradigm of B cell immunity.** *J. Exp. Med.* 1995, **182**:109–119.

Anderson, M.K., Strong, S.J., Litman, R.T., Luer, C.A., Amemiya, C.T., Rast, J.P., and Litman, G.W.: **A long form of the skate IgX gene exhibits a striking resemblance to the new shark IgW and IgNARC genes.** *Immunogenetics* 1999, **49**:56–67.

Rast, J.P., Amemiya, C.T., Litman, R.T., Strong, S.J., and Litman, G.W.: **Distinct patterns of IgH structure and organization in a divergent lineage of chrondrichthyan fishes.** *Immunogenetics* 1998, **47**:234–245.

Yoder, J.A., and Litman, G.W.: **Immune-type diversity in the absence of somatic rearrangement.** *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, **248**:271–282.

16-13 Los receptores de célula T tanto α:β como γ:δ están presentes en los peces cartilaginosos

Rast, J.P., and Litman, G.W.: **T-cell receptor gene homologs are present in the most primitive jawed vertebrates.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, **91**:9248–9252.

Rast, J.P., Anderson, M.K., Strong, S.J., Luer, C., Litman, R.T., and Litman, G.W. **α, β, γ, and δ T-cell antigen receptor genes arose early in vertebrate phylogeny.** *Immunity* 1997, **6**:1–11.

16-14 Las moléculas del MHC clases I y II también se encuentran por vez primera en los peces cartilaginosos

Hashimoto, K., Okamura, K., Yamaguchi, H., Ototake, M., Nakanishi, T., and Kurosawa, Y.: **Conservation and diversification of MHC class I and its related molecules in vertebrates.** *Immunol. Rev.* 1999, **167**:81–100.

Kurosawa, Y., and Hashimoto, K.: **How did the primordial T cell receptor and MHC molecules function initially?** *Immunol. Cell Biol.* 1997, **75**:193–196.

Ohta, Y., Okamura, K., McKinney, E.C., Bartl, S., Hashimoto, K., and Flajnik, M. F.: **Primitive synteny of vertebrate major histocompatibility complex class I and class II genes.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, **97**:4712–4717.

Okamura, K., Ototake, M., Nakanishi, T., Kurosawa, Y., and Hashimoto, K.: **The most primitive vertebrates with jaws possess highly polymorphic MHC class I genes comparable to those of humans.** *Immunity* 1997, **7**:777–790.

APÉNDICE I

Caja de herramientas del inmunólogo

Inmunización

Las respuestas inmunitarias adaptativas naturales normalmente se dirigen a antígenos transportados por microorganismos patógenos. También es posible inducir al sistema inmunitario para que muestre respuesta a antígenos no vivos simples, y los inmunólogos experimentales se han enfocado en las respuestas a estos antígenos simples en el desarrollo del entendimiento de la respuesta inmunitaria. La inducción deliberada de una respuesta inmunitaria se conoce como **inmunización**. Las inmunizaciones experimentales se llevan a cabo de manera sistemática al inyectar el antígeno de prueba en el animal o el sujeto humano. La ruta, dosis y forma en la cual se administra el antígeno pueden influir profundamente sobre el hecho de si ocurre una respuesta, y el tipo de respuesta que se produce, y se consideran en las secciones A-1 a A-4. La inducción de respuestas inmunitarias protectoras contra agentes patógenos microbianos comunes en seres humanos a menudo se llama vacunación, aunque sólo es correcto aplicar este término a la inducción de respuestas inmunitarias contra viruela mediante inmunización con el virus de la viruela que muestra reacción cruzada, la vacuna.

Para establecer si ha ocurrido una respuesta inmunitaria, y a fin de seguir su evolución, el individuo inmunizado se vigila por si aparecen reacciones inmunitarias dirigidas al antígeno específico. Las respuestas inmunitarias contra casi todos los antígenos desencadenan la producción de anticuerpos y de células T efectoras específicas. La vigilancia de la respuesta de anticuerpo por lo general comprende el análisis de preparaciones relativamente no procesadas de **antisuero**. El **suero** es la fase líquida de la sangre coagulada, que, si se toma de un individuo inmunizado, se llama antisuero porque contiene anticuerpos específicos contra el antígeno, así como otras proteínas séricas solubles. Para estudiar las respuestas inmunitarias mediadas por células T, se analizan linfocitos de la sangre o células de órganos linfoides, como el bazo; las respuestas de células T se estudian con mayor frecuencia en animales de experimentación que en seres humanos.

Cualquier sustancia que puede desencadenar una respuesta inmunitaria se dice que es **inmunógena**. Hay una clara distinción operativa entre un inmunógeno y un antígeno. Un antígeno se define como cualquier sustancia que puede unirse a un anticuerpo específico. Por ende, todos los antígenos en potencia desencadenan la formación de anticuerpos específicos, pero algunos necesitan estar fijos a un inmunógeno para hacerlo. Esto significa que si bien todos los inmunógenos son antígenos, no todos los antígenos son inmunógenos. Los antígenos usados con mayor frecuencia en inmunología experimental son proteínas, y los anticuerpos contra proteínas son de enorme utilidad en biología experimental y en medicina. Sin embargo, las proteínas purificadas no siempre son muy inmunógenas, y para desencadenar una respuesta inmunitaria tienen que administrarse con un adyuvante (sección A-4). Los carbohidratos, ácidos nucleicos y otros tipos de moléculas son antígenos potenciales, pero a menudo sólo inducen respuesta inmunitaria si están unidos a una proteína transportadora. De este modo, la inmunogenicidad de antígenos proteínicos determina el resultado de casi todas las respuestas inmunitarias.

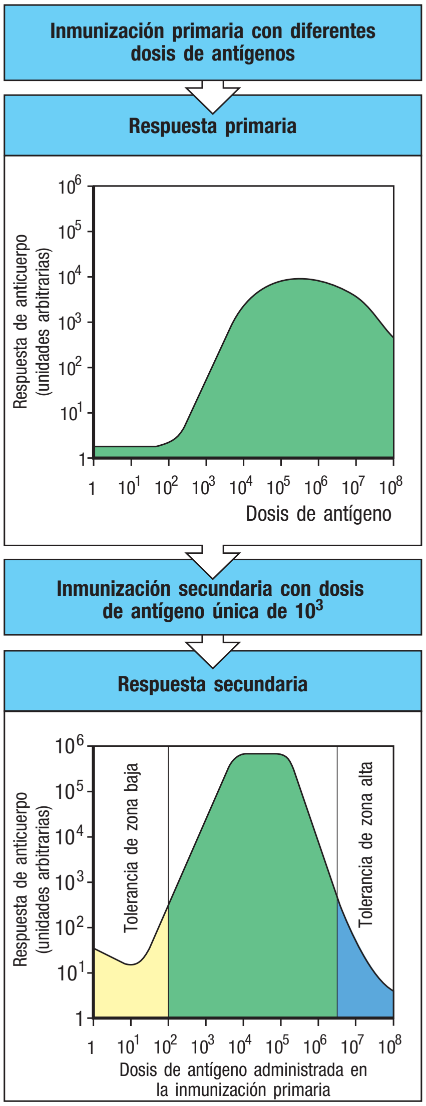


Fig. A-1. La dosis de antígeno usada en una inmunización inicial influye sobre la respuesta de anticuerpo primaria y secundaria. La curva de dosis de antígeno-respuesta típica mostrada aquí ilustra la influencia de la dosis sobre una respuesta de anticuerpo primaria (cantidades de anticuerpo producidas, expresadas en unidades arbitrarias) y el efecto de la dosis usada para preparar sobre una respuesta secundaria por anticuerpos, desencadenada por una dosis de antígeno de 10^3 unidades de masa arbitrarias. Las dosis muy bajas de antígeno no causan una respuesta inmunitaria. Dosis un poco más altas parecen inhibir la producción de anticuerpos específicos, un efecto conocido como tolerancia de zona baja. Por arriba de estas dosis hay un incremento uniforme de la respuesta con la dosis de antígeno hasta alcanzar un óptimo amplio. Las dosis muy altas de antígeno también inhiben la capacidad de respuesta inmunitaria a una exposición subsiguiente, fenómeno conocido como tolerancia de zona alta.

Los antisueros generados por inmunización, incluso con el antígeno más simple, contendrán muchas moléculas de anticuerpo diferentes que se unen al inmunógeno de diversas maneras. Algunos de los anticuerpos en un antisuero muestran reactividad cruzada. Una **reacción cruzada** se define como la unión de un anticuerpo a un antígeno que no es el inmunógeno; casi todos los anticuerpos muestran reacción cruzada con antígenos estrechamente relacionados pero, en ocasiones, algunos se unen a antígenos que no tienen relación clara con el inmunógeno. Los anticuerpos que muestran reacción cruzada pueden crear problemas cuando el antisuero se usa para detectar un antígeno específico. Se puede eliminar del antisuero mediante **absorción** con el antígeno que produce reacción cruzada, dejando los anticuerpos que sólo se unen al inmunógeno. La absorción puede efectuarse por medio de cromatografía de afinidad usando antígeno inmovilizado, una técnica que también se utiliza para purificación de anticuerpos o antígenos (sección A-5). Empero, casi todos los problemas de reactividad cruzada pueden evitarse mediante la elaboración de anticuerpos monoclonales (sección A-12).

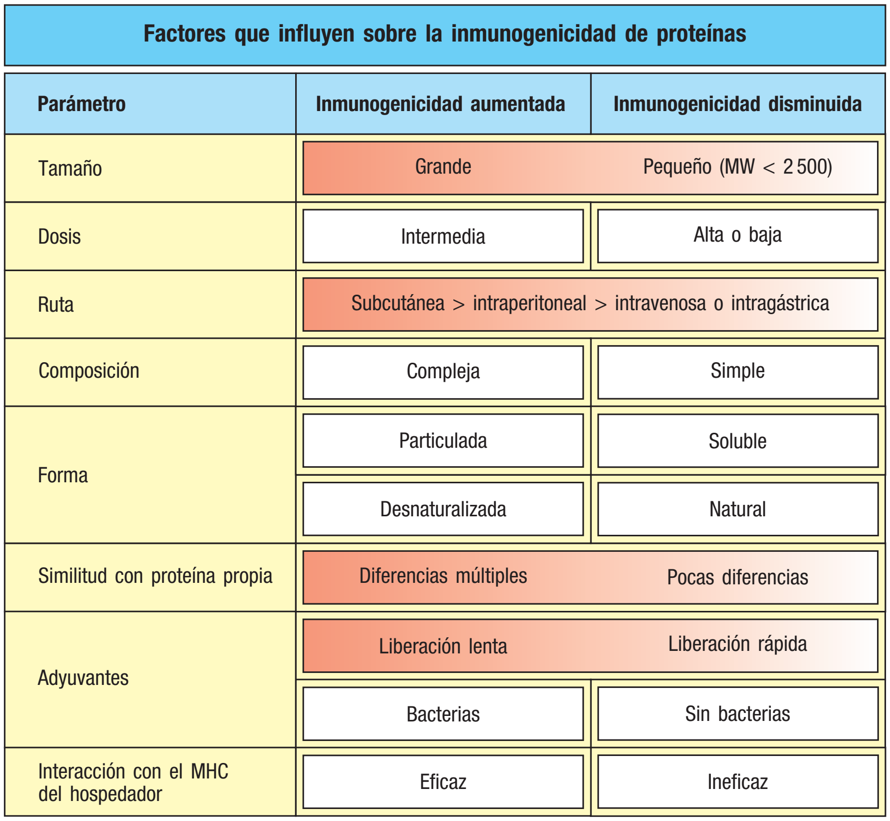
Aunque los anticuerpos pueden reconocer casi cualquier estructura como antígeno, por lo general sólo las proteínas desencadenan respuestas inmunitarias adaptativas desarrolladas por completo. Esto se debe a que las proteínas tienen la capacidad para unirse a células T, lo cual contribuye a inducir casi todas las respuestas de anticuerpo, y se requieren para la memoria inmunitaria. Las proteínas se unen a las células T porque estas últimas reconocen antígenos como fragmentos peptídicos de proteínas unidas a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Una respuesta inmunitaria adaptativa que incluye memoria inmunitaria sólo puede ser inducida por antígenos no peptídicos cuando están fijos a una proteína transportadora que puede unirse a las células T necesarias (sección 9-3 y fig. 9-4).

La memoria inmunitaria se produce como resultado de la **inmunización** inicial o **primaria**, que desencadena la **respuesta inmunitaria primaria**. Esto también se conoce como **preparación**, puesto que el animal o la persona ahora está "preparado" para montar una respuesta más potente a exposiciones subsiguientes al mismo antígeno. La respuesta a cada inmunización es cada vez más intensa, de modo que las respuestas **secundaria**, **terciaria** y subsiguientes son de magnitud cada vez mayor (fig. A-1). La exposición repetitiva a antígeno para lograr un estado aumentado de inmunidad se conoce como **hiperinmunización**.

Ciertas propiedades de una proteína que favorecen la preparación de una respuesta inmunitaria adaptativa se han definido al estudiar respuestas de anticuerpo a proteínas naturales simples como la lisozima de clara de huevo de gallina y a antígenos polipeptídicos sintéticos (fig. A-2). A mayor tamaño y cuanto más compleja sea una proteína, y cuanto más distante sea su relación con proteínas propias, más probable es que desencadene una respuesta. Esto se debe a que esas respuestas dependen de que las proteínas se están degradando hacia péptidos que pueden unirse a moléculas del MHC, y del reconocimiento subsiguiente de estos complejos de péptido:MHC por células T. Mientras a mayor tamaño y más distante sea el antígeno proteínico, más probabilidades hay de que contenga esos péptidos. Los antígenos particulados o agregados son más inmunógenos porque son captados con mayor eficiencia por las células presentadoras de antígeno especializadas de las cuales depende el inicio de una respuesta. De hecho, las proteínas solubles pequeñas son incapaces de inducir una respuesta a menos que se haga que se agreguen de alguna manera. Por ejemplo, en muchas vacunas se usan antígenos proteínicos agregados para potenciar la respuesta inmunitaria.

A-1 Haptenos

Moléculas orgánicas pequeñas de estructuras simple, como los fenilarsonatos y nitrofenilos, no desencadenan la formación de anticuerpos cuando se inyectan solos. Sin embargo, es posible desencadenar la síntesis de anticuerpos contra ellos si la molécula se fija de modo covalente, mediante reacciones químicas simples, a una proteína transportadora. El inmunólogo Karl Landsteiner llamó **haptenos** (del griego *haptein,* que significa atar) a esas pequeñas moléculas; las estudió por vez primera a principios del siglo XX. Encontró que los animales inmunizados con un



Factores que influyen sobre la inmunogenicidad de proteínas

Parámetro	Inmunogenicidad aumentada	Inmunogenicidad disminuida
Tamaño	Grande	Pequeño (MW < 2 500)
Dosis	Intermedia	Alta o baja
Ruta	Subcutánea > intraperitoneal > intravenosa o intragástrica	
Composición	Compleja	Simple
Forma	Particulada	Soluble
	Desnaturalizada	Natural
Similitud con proteína propia	Diferencias múltiples	Pocas diferencias
Adyuvantes	Liberación lenta	Liberación rápida
	Bacterias	Sin bacterias
Interacción con el MHC del hospedador	Eficaz	Ineficaz

Fig. A-2. Propiedades intrínsecas y factores extrínsecos que afectan la inmunogenicidad de proteínas.

conjugado de hapteno-proteína transportadora produjeron tres grupos distintos de anticuerpos (fig. A-3). Un grupo comprendió anticuerpos específicos para hapteno que reaccionaron con el mismo hapteno en cualquier proteína transportadora, así como con hapteno libre. El segundo grupo de anticuerpos fue específico para la proteína transportadora, como se muestra por su capacidad para unirse a ésta, tanto modificada con hapteno como no modificada. Por último, algunos anticuerpos sólo reaccionaron con el conjugado de hapteno y proteína transportadora específico usado para inmunización. Landsteiner estudió principalmente la respuesta de anticuerpo al hapteno, dado que estas moléculas pequeñas podrían sintetizarse en muchas formas estrechamente relacionadas. Observó que los anticuerpos sintetizados contra un hapteno particular se unen a este último pero, en general, no se unen a estructuras químicas incluso muy estrechamente relacionadas. La unión de haptenos por medio de anticuerpos contra hapteno ha tenido importancia en la definición de la exactitud de la unión a antígeno por moléculas de anticuerpo. Los anticuerpos contra hapteno también tienen importancia médica porque median reacciones alérgicas a la penicilina y otros compuestos que desencadenan respuestas de anticuerpo cuando están fijos a proteínas propias (sección 13-11).

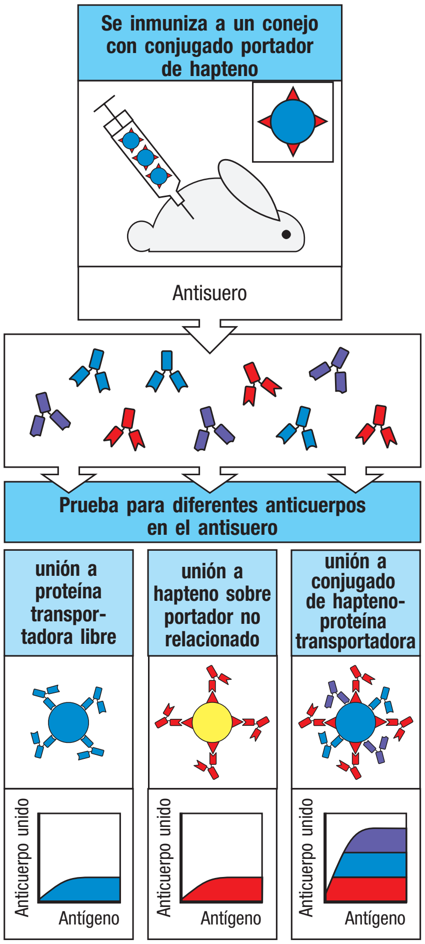

Se inmuniza a un conejo con conjugado portador de hapteno
Antisuero
Prueba para diferentes anticuerpos en el antisuero
unión a proteína transportadora libre
unión a hapteno sobre portador no relacionado
unión a conjugado de hapteno-proteína transportadora
Anticuerpo unido
Antígeno
Anticuerpo unido
Antígeno
Anticuerpo unido
Antígeno

Fig. A-3. Puede desencadenarse la formación de anticuerpos por grupos químicos pequeños llamados haptenos sólo cuando el hapteno está enlazado a una proteína transportadora inmunógena. Se producen tres tipos de anticuerpos. Un grupo (en azul) se une a la proteína transportadora sola, y se llama específico para proteína transportadora. Un grupo (en rojo) se une al hapteno sobre cualquier proteína transportadora o a hapteno libre en solución, y se llama específico para hapteno. Un grupo (en púrpura) sólo se une al conjugado específico de hapteno y proteína transportadora usado para inmunización; al parecer se une a sitios en los cuales el hapteno se une a la proteína transportadora, y se llama específico para conjugado. La cantidad de anticuerpo de cada tipo en este suero se muestra de manera esquemática en los gráficos que aparecen en la parte inferior; nótese que el antígeno original se une a más anticuerpo que la suma de anticuerpos contra hapteno y contra la proteína transportadora por la unión adicional de anticuerpo específico para conjugado.

A-2 Rutas de inmunización

La ruta mediante la cual se administra antígeno afecta tanto la magnitud como el tipo de la respuesta obtenida. Las rutas más frecuentes por medio de las cuales se introduce antígeno experimentalmente o como una vacuna en el cuerpo son inyección hacia tejido, mediante inyección **subcutánea (s.c.)** entre la epidermis y dermis, o por medio de inyección **intradérmica (i.d.)**, o **intramuscular (i.m.)**; mediante inyección **intravenosa (i.v.)** o aplicación directa al torrente sanguíneo; al tubo digestivo por administración oral, o hacia las vías respiratorias mediante administración **intranasal (i.n.)** o inhalación.

Los antígenos inyectados por vía subcutánea por lo general desencadenan las respuestas más fuertes, más probablemente porque el antígeno es captado por células de Langerhans y lo presentan con eficiencia en ganglios linfáticos locales; así, éste es el método de uso más frecuente cuando el objeto del experimento es desencadenar la formación de anticuerpos o células T específicos contra un antígeno dado. Los antígenos inyectados o transfundidos de manera directa hacia el torrente sanguíneo tienden a inducir falta de respuesta o tolerancia inmunitaria a menos que se unan a células del hospedador o estén en forma de agregados que son captados con facilidad por células presentadoras de antígeno.

La administración de antígeno por medio del tubo digestivo se usa en su mayor parte en el estudio de la alergia. Tiene efectos distintivos; a menudo desencadena una respuesta de anticuerpo local en la *lamina propria* intestinal, mientras que produce un estado sistémico de tolerancia que se manifiesta como una respuesta disminuida al mismo antígeno si después se administra como inmunógeno en otro lugar del cuerpo. Esta "tolerancia dividida" puede ser importante para evitar alergia a antígenos en alimentos, puesto que la respuesta local evita que antígenos alimentarios entren al cuerpo, mientras que la inhibición de la inmunidad sistémica ayuda a prevenir la formación de anticuerpos IgE, que son la causa de dichas alergias (cap. 13).

La introducción de antígeno hacia las vías respiratorias también se usa sobre todo en el estudio de alergia. Los antígenos proteínicos que entran al cuerpo a través del epitelio respiratorio tienden a desencadenar respuestas alérgicas, por razones que no están claras.

A-3 Efectos de la dosis de antígeno

La magnitud de la respuesta inmunitaria depende de la dosis de inmunógeno administrada. Por debajo de cierta dosis umbral, casi ninguna proteína desencadena respuesta inmunitaria. Por arriba de la dosis umbral, hay un incremento gradual de la respuesta a medida que la dosis de antígeno se aumenta, hasta que se alcanza una meseta amplia, seguida por una declinación a dosis muy altas de antígeno (fig. A-1). Dado que casi todos los agentes infecciosos entran al cuerpo en números pequeños, las respuestas inmunitarias generalmente sólo son desencadenadas por agentes patógenos que se multiplican hasta una cifra que excede la dosis umbral de antígeno. La amplitud de la respuesta óptima permite que el sistema responda a agentes infecciosos en un amplio rango de dosis. A dosis de antígeno muy altas la respuesta inmunitaria se inhibe, lo que puede ser importante para mantener tolerancia a proteínas propias abundantes, como las proteínas plasmáticas. En general, las respuestas inmunitarias secundaria y subsiguientes ocurren a dosis más bajas de antígeno, y logran valores de meseta más altos, lo cual es un signo de memoria inmunitaria. Aun así, en algunas condiciones, dosis muy bajas o muy altas de antígeno pueden inducir estados de falta de respuesta específica, conocidos respectivamente como **tolerancia de zona baja** o **de zona alta**.

A-4 Adyuvantes

Casi todas las proteínas son poco inmunógenas o no inmunógenas cuando se administran solas. Las respuestas inmunitarias adaptativas fuertes a antígenos proteínicos casi siempre requieren que el antígeno se inyecte combinado con un **adyuvante**. Un adyuvante es cualquier sustancia que incrementa la inmunogenicidad de sustancias mezcladas con él. Los adyuvantes difieren de las proteínas transportadoras porque no forman enlaces estables con el inmunógeno. Además, los adyuvantes se necesitan principalmente para inmunizaciones iniciales, mientras que se requiere que la proteína transportadora desencadene respuesta no sólo primaria sino también respuesta subsiguiente a haptenos. En la figura A-4 se enumeran haptenos de uso frecuente.

Los adyuvantes pueden aumentar la inmunogenicidad de dos modos. En primer lugar, convierten antígenos proteínicos solubles en material particulado, que es ingerido con mayor facilidad por células presentadoras de antígeno, como macrófagos. Por ejemplo, el antígeno se puede adsorber sobre partículas del adyuvante (como alumbre), hacerse particulado mediante emulsificación en aceites minerales, o incorporarse dentro de las partículas coloidales de ISCOM. Esto incrementa un poco la inmunogenicidad, pero esos adyuvantes son relativamente débiles a menos que también contengan bacterias o productos bacterianos. Esos constituyentes microbianos forman el segundo medio por el cual los adyuvantes aumentan la inmunogenicidad, y si bien se desconoce su contribución exacta a dicho incremento, está claro que son el componente de mayor importancia de un adyuvante. Los productos microbianos pueden emitir señales a macrófagos o células dendríticas para que se conviertan en células presentadoras de antígeno más eficaces (cap. 2). Uno de sus efectos es inducir la producción de citocinas inflamatorias y potentes respuestas inflamatorias locales; este efecto probablemente sea intrínseco a su actividad en el aumento de respuestas, pero impide su uso en seres humanos.

De cualquier modo, algunas vacunas para seres humanos contienen antígenos microbianos que también pueden actuar como adyuvantes eficaces. Por ejemplo, constituyentes purificados de la bacteria *Bordetella pertussis,* el agente causal de la tos ferina, se usan como antígeno y como adyuvante en la vacuna triple DPT (difteria, tos ferina, tétanos) contra estas enfermedades.

Adyuvantes que aumentan las respuestas inmunitarias

Nombre del adyuvante	Composición	Mecanismo de acción
Adyuvante de Freund incompleto	Emulsión de aceite en agua	Liberación tardía de antígeno; incremento de la captación por macrófagos
Adyuvante de Freund completo	Emulsión de aceite en agua con micobacterias muertas	Liberación tardía de antígeno; captación aumentada por macrófagos; inducción de coestimuladores en macrófagos
Adyuvante de Freund con MDP	Emulsión de aceite en agua con muramildipéptido (MDP), un constituyente de micobacterias	Similar al adyuvante de Freund completo
Alumbre (hidróxido de aluminio)	Gel de hidróxido de aluminio	Liberación tardía de antígeno, incremento de la captación por macrófagos
Alumbre + *Bordetella pertussis*	Gel de hidróxido de aluminio con *B. pertussis* muertas	Liberación tardía de antígeno; captación aumentada por macrófagos; inducción de coestimuladores
Complejos estimuladores de inmunidad (ISCOM)	Matriz de Quil A que contiene proteínas víricas	Lleva antígeno al citosol; permite la inducción de células T citotóxicas

Fig. A-4. Adyuvantes comunes y su uso. Los adyuvantes se mezclan con el antígeno y por lo general lo hacen particulado, lo que ayuda a retener el antígeno en el cuerpo y promueve la captación por macrófagos. Casi todos los adyuvantes incluyen bacterias o componentes bacterianos que estimulan a macrófagos, lo que ayuda a la inducción de la respuesta inmunitaria. Los ISCOM (complejos estimuladores inmunitarios) son pequeñas micelas del detergente Quil A; cuando se colocan proteínas víricas en estas micelas, al parecer se fusionan con la célula presentadora de antígeno, lo que permite que el antígeno entre al citosol. Así, la célula presentadora de antígeno puede estimular una respuesta a la proteína vírica, de un modo muy parecido a la manera en que un virus que esté infectando estas células estimularía una respuesta antivírica.

Detección, medición e identificación de anticuerpos, y su uso como instrumentos de investigación y diagnóstico

Las células B contribuyen a la inmunidad adaptativa al secretar anticuerpos, y las respuestas de células B contra un inmunógeno inyectado por lo general se miden al analizar el anticuerpo específico producido en una **respuesta inmunitaria humoral**. Esto se logra de manera más conveniente al valorar el anticuerpo que se acumula en la fase líquida de la sangre, o **plasma**; esos anticuerpos se conocen como anticuerpos circulantes. Estos últimos generalmente se miden al recolectar sangre, permitir que se coagule, y luego aislar el suero de la sangre coagulada. A continuación se cuantifica la cantidad y características del anticuerpo en el antisuero resultante, usando los análisis que se describirán en las secciones A-5 a A-11.

Las características de mayor importancia de una respuesta de anticuerpos son la especificidad, cantidad, isotipo o clase, y afinidad de los anticuerpos producidos. La **especificidad** determina la capacidad del anticuerpo para distinguir entre el inmunógeno y otros antígenos. La cantidad de anticuerpo puede medirse de muchos modos, y está en función del número de células B que muestran respuesta, su índice de síntesis de anticuerpos, y la persistencia del anticuerpo luego de la producción. La persistencia de un anticuerpo en el plasma y en el líquido extracelular que baña los tejidos depende sobre todo de su isotipo o clase (secciones 4-12 y 9-14); cada isotipo tiene una vida media diferente *in vivo*. La composición isotípica de una respuesta de anticuerpo también determina las funciones biológicas que estos anticuerpos pueden efectuar, y los sitios en los cuales se encontrará anticuerpo. Por último, la fuerza de unión del anticuerpo a su antígeno en términos de unión a sitio de unión a antígeno único, a un antígeno monovalente, se llama **afinidad** (la fuerza de unión total de una molécula con más de un sitio de unión se conoce como **avidez**). La fuerza de unión es importante, puesto que mientras más alta es la afinidad del anticuerpo por su antígeno, menos anticuerpo se requiere para eliminar el antígeno, dado que los anticuerpos con afinidad más alta se unirán a concentraciones más bajas de antígeno. Todos estos parámetros de la respuesta inmunitaria humoral ayudan a determinar la capacidad de esa respuesta para proteger al hospedador contra la infección.

Las moléculas de anticuerpo son muy específicas para su antígeno correspondiente; tienen la capacidad para detectar una molécula de un antígeno proteínico entre más de 10^8 moléculas similares. Esto hace a los anticuerpos tanto fáciles de aislar y estudiar, como inestimables como sondas de procesos biológicos. Con procedimientos químicos estándar habría gran dificultad para distinguir entre dos proteínas tan estrechamente relacionadas como la insulina de ser humano y de cerdo, o dos estructuras tan estrechamente relacionadas como *orto*-nitrofenilo y *para*-nitrofenilo, pero pueden producirse anticuerpos que distinguen de manera absoluta entre estas dos estructuras. El valor de los anticuerpos como sondas moleculares ha estimulado el desarrollo de muchas técnicas sensibles y muy específicas para medir su presencia, determinar su especificidad y afinidad para diversos antígenos, y averiguar sus capacidades funcionales. En muchas técnicas estándar usadas en biología se aprovecha la especificidad y estabilidad de la unión antígeno-anticuerpo. En muchos libros sobre metodología inmunológica se encuentran guías integrales para efectuar estas mediciones de anticuerpo; aquí sólo se ilustrarán las técnicas de mayor importancia, en especial las que se usan para estudiar la respuesta inmunitaria en sí.

En algunos análisis para anticuerpos se mide la unión directa del anticuerpo a su antígeno. Esas valoraciones se basan en **interacciones primarias**. En otras se cuantifica la cantidad de anticuerpo presente con base en los cambios que induce en el estado físico del antígeno, como la precipitación de antígeno soluble o la agrupación de partículas antigénicas; éstas se llaman interacciones secundarias. Ambos tipos de análisis pueden usarse para medir la cantidad y especificidad de los anticuerpos que se producen luego de inmunización, y ambas pueden aplicarse a una amplia gama de otras cuestiones biológicas.

Puesto que los análisis para anticuerpo originalmente se efectuaron con antisuero proveniente de individuos inmunes, por lo general se denominan **valoraciones serológicas**, y el uso de anticuerpos a menudo se llama **estudio serológico**. La cantidad de anticuerpo generalmente se cuantifica con análisis de unión a antígeno después de titulación del antisuero mediante dilución seriada, y el punto al cual la unión disminuye a 50% del máximo por lo general se denomina el **título** de un antisuero.

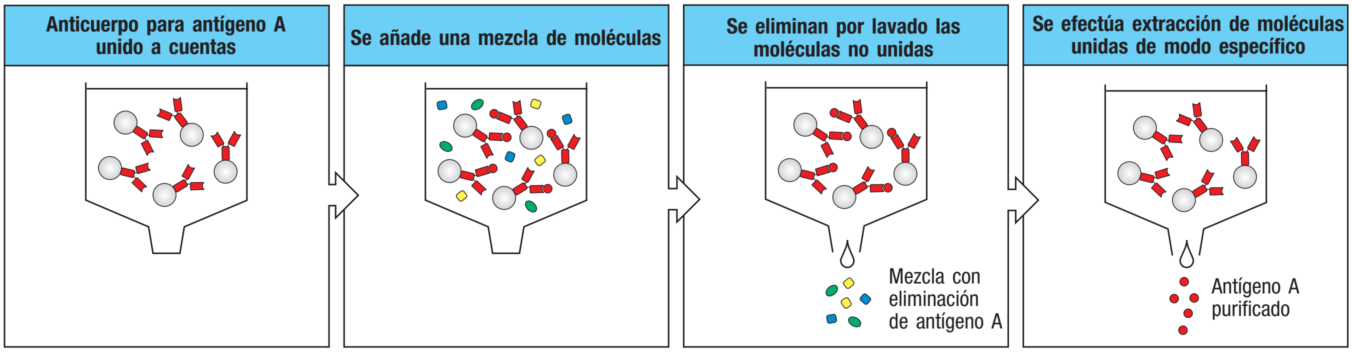
A-5 Cromatografía de afinidad

Pueden aislarse anticuerpos específicos a partir del antisuero por medio de **cromatografía de afinidad**, que explota la unión específica de anticuerpo a antígeno que se encuentra sobre una matriz sólida (fig. A-5). El antígeno se une de modo covalente a cuentas pequeñas con reactividad, que se introduce en una columna, y se permite que el antisuero pase a través de las cuentas. Los anticuerpos específicos se unen, mientras que todas las otras proteínas en el suero, incluso anticuerpos contra otras sustancias, se pueden eliminar mediante lavado. A continuación se efectúa extracción de los anticuerpos específicos, por lo común al disminuir el pH a 2.5 o al incrementarlo a más de 11. Los anticuerpos se unen de manera estable en condiciones fisiológicas de concentración de sal, temperatura y pH, pero la unión es reversible dado que los enlaces son no covalentes. La cromatografía de afinidad también puede usarse para purificar antígenos provenientes de mezclas complejas al usar cuentas cubiertas con anticuerpo específico. La técnica se llama cromatografía de afinidad porque separa moléculas con base en su afinidad una por otra.

A-6 Radioinmunoanálisis (RIA), prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA), y análisis de inhibición competitiva

RIA y **ELISA** son análisis de unión directa a anticuerpo (o antígeno) y ambas funcionan con base en el mismo principio, pero el medio para detectar unión específica es diferente. El RIA por lo común se usa para medir las concentraciones de hormonas en la sangre y los líquidos corporales, mientras que ELISA suele usarse en diagnóstico vírico, por ejemplo, para detectar casos de infección por VIH. Para estos dos métodos se necesita una preparación pura de un antígeno o anticuerpo

Fig. A-5. La cromatografía de afinidad usa la unión de antígeno-anticuerpo para purificar antígenos o anticuerpos. Para purificar un antígeno específico de una mezcla compleja de moléculas, se fija un anticuerpo monoclonal a una matriz insoluble, como cuentas para cromatografía; la mezcla de moléculas se pasa sobre la matriz. El anticuerpo específico se une al antígeno de interés; otras moléculas se eliminan por medio de lavado. A continuación se efectúa extracción del antígeno específico al alterar el pH, lo que suele romper enlaces de anticuerpo-antígeno. Los anticuerpos se pueden purificar del mismo modo sobre cuentas unidas a antígeno (que no se muestra).


Anticuerpo para antígeno A unido a cuentas
Se añade una mezcla de moléculas
Se eliminan por lavado las moléculas no unidas
Mezcla con eliminación de antígeno A
Se efectúa extracción de moléculas unidas de modo específico
Antígeno A purificado

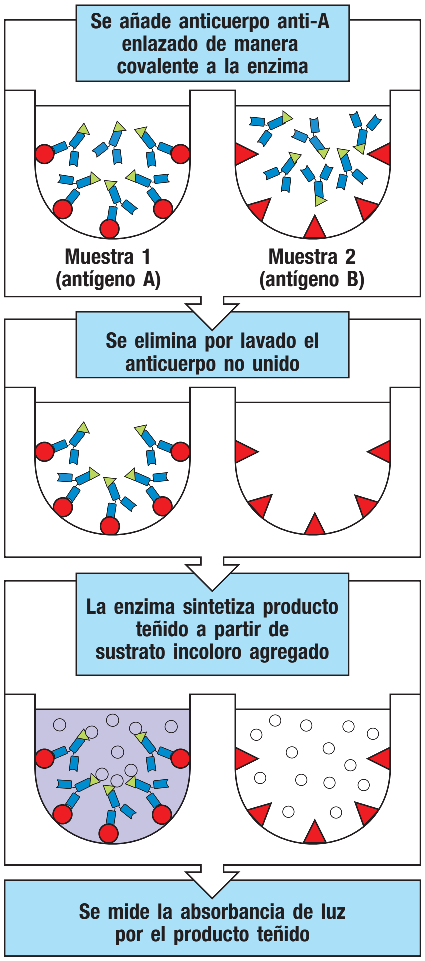

Se añade anticuerpo anti-A enlazado de manera covalente a la enzima
Muestra 1 (antígeno A)
Muestra 2 (antígeno B)
Se elimina por lavado el anticuerpo no unido
La enzima sintetiza producto teñido a partir de sustrato incoloro agregado
Se mide la absorbancia de luz por el producto teñido

Fig. A-6. Principio de la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA). Para detectar antígeno A, el anticuerpo purificado específico para antígeno A se enlaza químicamente a una enzima. Las muestras que se van a probar se colocan en recipientes de plástico a los cuales se unen de manera inespecífica; los sitios pegajosos residuales sobre el plástico se bloquean al añadir proteínas que no son de interés para el análisis (que no se muestran). A continuación se añade el anticuerpo marcado a los recipientes en condiciones en las cuales se evita unión inespecífica, de modo que sólo la unión a antígeno A haga que el anticuerpo marcado se retenga sobre la superficie. El anticuerpo marcado no unido se elimina de todos los recipientes por medio de lavado, y el anticuerpo unido se detecta por medio de una reacción de cambio del color dependiente de enzima. Este análisis permite que disposiciones de recipientes conocidos como placas de microtitulación se lean en espectrómetros de multicanal fibrópticos, lo que acelera mucho el análisis. Las modificaciones de este análisis básico permiten medir anticuerpo o antígeno en muestras desconocidas (figs. A-7 y A-30) (véase también la sección A-10).

conocido, o de ambos, a fin de estandarizar la valoración. Se describirá la valoración con una muestra de anticuerpo puro, que es el caso más usual, pero el principio es similar si en lugar de eso se usa antígeno. En el RIA para un antígeno, se efectúa marcado radiactivo de anticuerpo puro contra ese antígeno, por lo general con ^{125}I; para ELISA, una enzima se enlaza químicamente al anticuerpo. El componente no marcado, que en este caso sería el antígeno, se fija a un soporte sólido, por ejemplo, recipientes en una placa de plástico, que adsorberán cierta cantidad de cualquier proteína.

Se permite que el anticuerpo marcado se una al antígeno no marcado, en condiciones en las cuales se bloquea la adsorción inespecífica, y cualquier anticuerpo y otras proteínas no unidos se eliminan por medio de lavado. En el RIA la unión de anticuerpo se mide de modo directo en cuanto a la cantidad de radiactividad retenida en los recipientes cubiertos, mientras que en ELISA la unión se detecta mediante una reacción que convierte un sustrato incoloro en un producto de reacción teñido (fig. A-6). El cambio de color puede interpretarse directamente en la charola de reacción, lo que hace fácil la recolección de datos, y ELISA también evita los peligros que plantea la radiactividad. Esto hace de ELISA el método preferido para casi todos los análisis de unión directa. Los anticuerpos marcados contra inmunoglobulina (sección A-10) también pueden usarse en RIA o ELISA para detectar unión de anticuerpo no marcado a placas cubiertas con anticuerpo no marcado. En este caso, el anticuerpo marcado contra inmunoglobulina se usa en lo que se denomina una "segunda capa". El uso de esa segunda capa también amplifica la señal, y al menos dos moléculas del anticuerpo marcado contra inmunoglobulina pueden unirse a cada anticuerpo no marcado. El RIA y ELISA también pueden llevarse a cabo con anticuerpo no marcado pegado a las placas y al añadir antígeno marcado.

Una modificación de ELISA, conocida como **ELISA de captura** o **de emparedado** (o de modo más general como **análisis de captura de antígeno**) puede usarse para detectar productos secretados, como citocinas. En lugar de fijar de manera directa el antígeno a una placa de plástico, se unen a la placa anticuerpos específicos para antígeno. Éstos tienen la capacidad para unirse a antígeno con afinidad alta y, de este modo, lo concentran sobre la superficie de la placa, incluso con antígenos que están presentes en concentraciones muy bajas en la mezcla inicial. A continuación se usa un anticuerpo marcado separado que reconoce un epítopo diferente al primer anticuerpo inmovilizado, para detectar el antígeno unido.

Estas valoraciones ilustran dos aspectos cruciales de todas las valoraciones serológicas. En primer lugar, al menos uno de los reactivos debe estar disponible en una forma pura, detectable, para obtener información cuantitativa. En segundo lugar, debe haber un medio de separar la fracción unida del reactivo marcado, de la fracción libre, no unida, de manera que pueda cuantificarse el porcentaje de unión específica. En circunstancias normales, esta separación se logra al hacer que la pareja no marcada quede atrapada en un soporte sólido. A continuación, las moléculas marcadas que no se unen pueden eliminarse por lavado, lo que deja sólo la pareja marcada que se ha unido. En la figura A-6, el antígeno no marcado está fijo al recipiente, y el anticuerpo es atrapado por medio de unión al antígeno. La separación entre anticuerpo unido y libre es un paso esencial en todo análisis en que se usan anticuerpos.

El RIA y ELISA no permiten medir de modo directo la cantidad de antígeno o anticuerpo en una mezcla de composición desconocida, puesto que ambas dependen de la unión de un antígeno o anticuerpo marcado puro. Hay varios métodos para superar este problema, uno de los cuales es usar un **análisis de inhibición competitiva** (fig. A-7). En este tipo de análisis, la presencia y la cantidad de un antígeno particular en una muestra desconocida se determinan por su capacidad para competir con un antígeno de referencia marcado para unión a un anticuerpo fijo colocado en un recipiente de plástico. Primero se construye una curva estándar al añadir cantidades variables de una preparación estándar no marcada, conocida; a continuación el análisis puede medir la cantidad de antígeno en muestras desconocidas mediante comparación con el estándar. El análisis

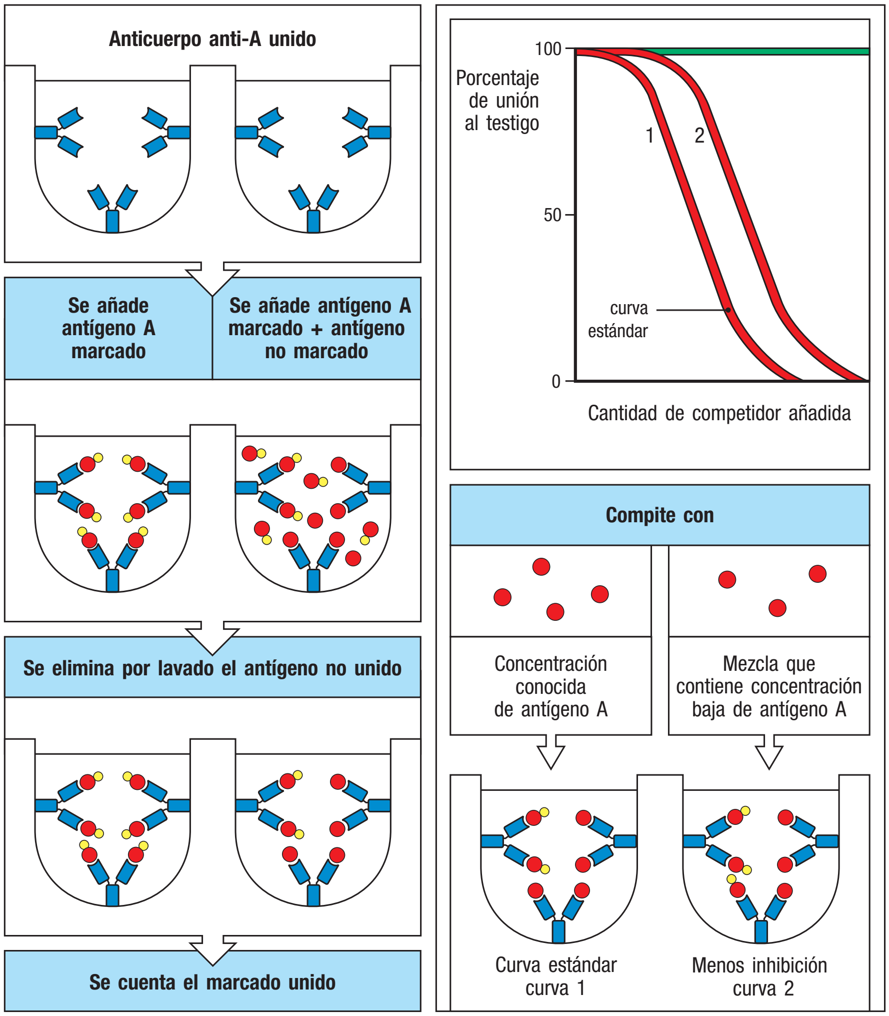

Anticuerpo anti-A unido
Se añade antígeno A marcado
Se añade antígeno A marcado + antígeno no marcado
Se elimina por lavado el antígeno no unido
Se cuenta el marcado unido
Porcentaje de unión al testigo
100
50
0
1
2
curva estándar
Cantidad de competidor añadida
Compite con
Concentración conocida de antígeno A
Mezcla que contiene concentración baja de antígeno A
Curva estándar curva 1
Menos inhibición curva 2

Fig. A-7. Análisis de inhibición competitiva para antígeno en muestras desconocidas. Una cantidad fija de anticuerpo no marcado se fija a un grupo de recipientes, y una preparación de referencia estándar de un antígeno marcado se une a ellas. A continuación se añaden diversas cantidades de muestras estándar o de prueba no marcadas, y se mide el desplazamiento del antígeno marcado, lo que genera curvas de inhibición características. Se obtiene una curva estándar al usar cantidades conocidas de antígeno no marcado idéntico al usado como la especie marcada, y una comparación con esta curva permite calcular la cantidad de antígeno en muestras desconocidas. La línea verde en el gráfico representa una muestra que carece de sustancia alguna que reacciona con anticuerpos anti-A.

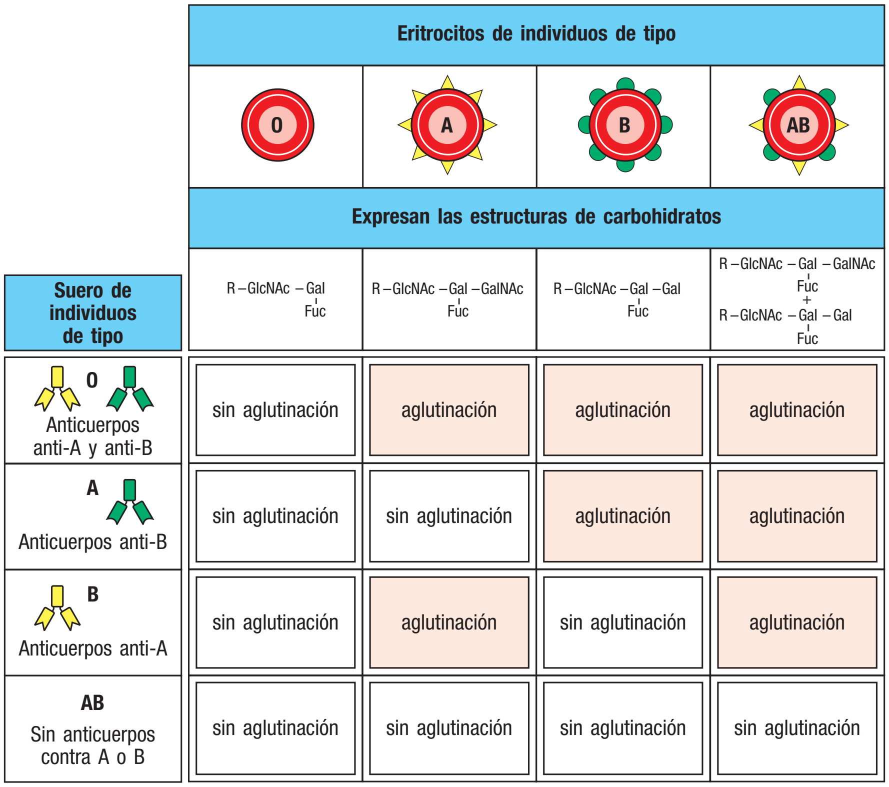
de unión competitiva también puede usarse para medir anticuerpo en una mezcla de composición desconocida al fijar el antígeno apropiado a la placa y medir la capacidad de la muestra de prueba para inhibir la unión de un anticuerpo específico marcado.

A-7 Hemaglutinación y tipificación de sangre

La medición directa de anticuerpo unido a antígeno se usa en casi todas las valoraciones serológicas cuantitativas. Sin embargo, algunos análisis importantes se basan en la capacidad de la unión a anticuerpo para alterar el estado físico del antígeno al cual se une. Estas interacciones secundarias pueden detectarse de diversas maneras. Por ejemplo, cuando el antígeno es desplegado sobre la superficie de una partícula grande, como una bacteria, los anticuerpos pueden hacer que las bacterias se agrupen o **aglutinen**. El mismo principio se aplica a las reacciones usadas en la tipificación de sangre, sólo que aquí los antígenos blanco se encuentran sobre la superficie de eritrocitos, y la reacción de agrupación causada por anticuerpos contra ellos se llama **hemaglutinación** (del griego *haima*, sangre).

La hemaglutinación se usa para determinar el **grupo sanguíneo ABO** de donadores de sangre y receptores de transfusión. El agrupamiento o aglutinación es inducido por anticuerpos o aglutininas llamados anti-A o anti-B que se unen a las sustancias del grupo sanguíneo A o B, respectivamente (fig. A-8). Estos antígenos de grupo sanguíneo están dispuestos en muchas copias sobre la superficie del eritrocito, lo que permite a las células aglutinarse cuando los anticuerpos forman

Fig. A-8. La hemaglutinación se usa para tipificar grupos sanguíneos y efectuar pruebas de compatibilidad entre donadores y receptores para transfusión de sangre. Las bacterias intestinales comunes portan antígenos similares o idénticos a los antígenos de grupo sanguíneo, y éstos estimulan la formación de anticuerpos contra estos antígenos en individuos que no portan el antígeno correspondiente sobre sus eritrocitos propios (columna izquierda); de esta manera, los individuos tipo O, que carecen de antígenos A y B, tienen anticuerpos tanto anti-A como anti-B, mientras que los individuos tipo AB no tienen unos ni otros. El modelo de aglutinación de los eritrocitos de un donador o receptor de transfusión con anticuerpos anti-A y anti-B revela el grupo sanguíneo ABO del individuo. Antes de la transfusión, en el suero del receptor también se realizan pruebas para detección de anticuerpos que aglutinan los eritrocitos del donador, y viceversa, un procedimiento llamado prueba de compatibilidad cruzada, que puede detectar anticuerpos en potencia perjudiciales contra otros grupos sanguíneos que no forman parte del sistema ABO.



Suero de individuos de tipo	Eritrocitos de individuos de tipo O	A	B	AB
Expresan las estructuras de carbohidratos	R–GlcNAc–Gal Fuc	R–GlcNAc–Gal–GalNAc Fuc	R–GlcNAc–Gal–Gal Fuc	R–GlcNAc–Gal–GalNAc Fuc + R–GlcNAc–Gal–Gal Fuc
O Anticuerpos anti-A y anti-B	sin aglutinación	aglutinación	aglutinación	aglutinación
A Anticuerpos anti-B	sin aglutinación	sin aglutinación	aglutinación	aglutinación
B Anticuerpos anti-A	sin aglutinación	aglutinación	sin aglutinación	aglutinación
AB Sin anticuerpos contra A o B	sin aglutinación	sin aglutinación	sin aglutinación	sin aglutinación

enlaces cruzados con ellas. Dado que la hemaglutinación comprende la formación de enlaces cruzados de eritrocitos por la unión simultánea de moléculas de anticuerpo a antígenos idénticos sobre diferentes células, esta reacción demuestra que cada molécula de anticuerpo tiene al menos dos sitios de unión a antígeno idénticos.

A-8 Reacción de precipitina

Cuando cantidades suficientes de anticuerpo se mezclan con antígenos macromoleculares solubles, puede formarse un precipitado visible que consta de agregados grandes de antígeno que ha formado enlaces cruzados con moléculas de anticuerpo. La cantidad de precipitado depende de las cantidades de antígeno y anticuerpo, y de la proporción entre ellos (fig. A-9). Está **reacción de precipitina** proporcionó la primera valoración cuantitativa para anticuerpos, pero ahora rara vez se usa en inmunología. Sin embargo, es importante entender la interacción de antígeno con anticuerpo que lleva a esta reacción, puesto que la producción de **complejos de antígeno:anticuerpo**, también conocidos como **complejos inmunitarios**, *in vivo* ocurre en casi todas las respuestas inmunitarias y en ocasiones puede causar enfermedad importante (caps. 13 y 14).

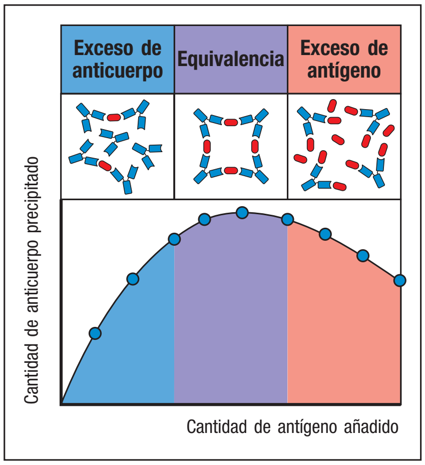


Fig. A-9. El anticuerpo puede precipitar antígenos solubles. El análisis del precipitado puede generar una curva de precipitina. Se añaden diferentes cantidades de antígeno a una cantidad fija de anticuerpo, y se forman precipitados mediante formación de enlaces cruzados de anticuerpo y moléculas de antígeno. El precipitado se recupera, y se mide la cantidad de anticuerpo precipitado; el sobrenadante se analiza en busca de antígenos o anticuerpos residuales. Esto define zonas de exceso de anticuerpo, equivalencia y exceso de antígeno. Cuando hay equivalencia, se forman los complejos de antígeno:anticuerpo de mayor tamaño. En la zona de exceso de antígeno, algunos de los complejos inmunitarios son demasiado pequeños como para precipitarse. Estos complejos inmunitarios solubles pueden causar daño a los vasos sanguíneos de pequeño calibre cuando se forman *in vivo* (cap. 14).

En la reacción de precipitina, diversas cantidades de antígenos solubles se agregan a una cantidad fija de suero que contiene anticuerpos. Conforme aumenta la cantidad de antígeno añadida, la cantidad de precipitado que se genera también se incrementa hasta un máximo, y luego declina (fig. A-9). Cuando se añaden pequeñas cantidades de antígeno, se forman complejos de antígeno:anticuerpo en condiciones de exceso de anticuerpo, de modo que cada molécula de antígeno es unida por anticuerpo y forma enlaces cruzados con otras moléculas de antígeno. Cuando se añaden en grandes cantidades de antígeno, sólo pueden formarse complejos de antígeno:anticuerpo pequeños, y éstos a menudo son solubles en esta zona de exceso de antígeno. Entre estas dos zonas, todo el antígeno y anticuerpo se encuentra en el precipitado, lo que genera una zona de equivalencia. Cuando hay equivalencia, se forman entramados muy grandes de antígeno y anticuerpo por medio de enlaces cruzados. Aunque todos los complejos de antígeno: anticuerpo pueden en potencia producir enfermedad, los complejos inmunitarios solubles pequeños formados en la zona de exceso de antígeno pueden persistir y causar enfermedad *in vivo*.

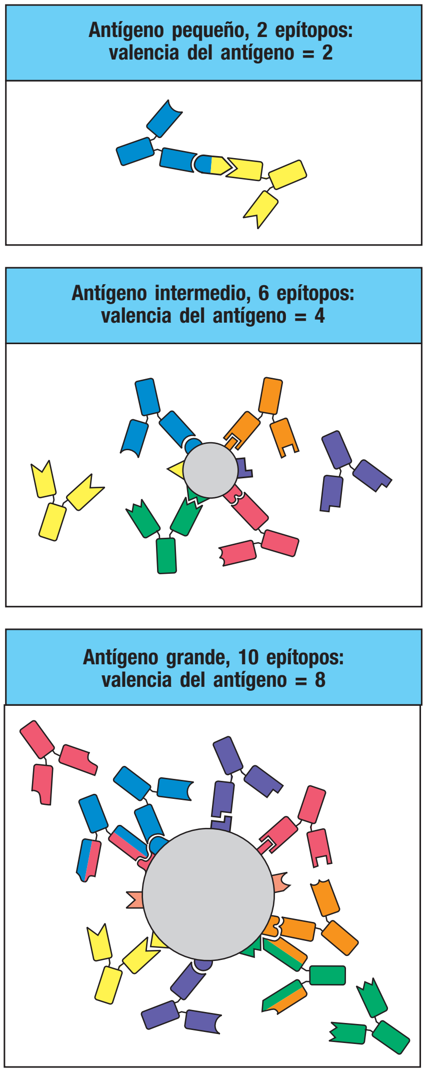
La reacción de precipitina es afectada por el número de sitios de unión que cada anticuerpo tiene para antígeno, y por el número máximo de anticuerpos que pueden ser unidos en cualquier momento por una molécula o partícula de antígeno. Estas cantidades se definen como la **valencia** del anticuerpo y la valencia del antígeno: la valencia tanto de los anticuerpos como del antígeno debe ser de dos o más antes de que pueda ocurrir precipitación alguna. La valencia de un anticuerpo depende de su clase estructural (sección 4-16).

El antígeno sólo se precipitará si tiene varios sitios de unión a anticuerpo. Esta condición generalmente se satisface en antígenos macromoleculares, que tienen un complejo de superficie con sitios de unión para varios anticuerpos diferentes. El sitio de un antígeno al cual cada molécula de anticuerpo distinta se une se llama un **determinante antigénico** o un **epítopo**. No obstante, consideraciones estéricas limitan el número de moléculas de anticuerpo distintas que pueden unirse a una molécula de antígeno única en cualquier momento, porque las moléculas de anticuerpo que se unen a epítopos que se superponen parcialmente competirán por unión. Por ello, la valencia de un antígeno casi siempre es menor que el número de epítopos sobre el antígeno (fig. A-10).

A-9 Diálisis de equilibrio: medición de la afinidad y avidez de anticuerpo

La afinidad de un anticuerpo es la fuerza de unión de un ligando monovalente a un sitio de unión a antígeno único sobre el anticuerpo. La afinidad de un anticuerpo que se une a antígenos pequeños, como haptenos, que pueden difundirse libremente a través de una membrana de diálisis, puede determinarse mediante la técnica de **diálisis de equilibrio**. Una cantidad conocida de anticuerpo, cuyas moléculas son demasiado grandes como para cruzar una membrana de diálisis, se coloca en una bolsa de diálisis, y se le ofrecen diversas cantidades de antígeno. Las moléculas de antígeno que se unen al anticuerpo ya no están libres para difundirse a través de la membrana de diálisis, de manera que sólo las moléculas de antígeno no unidas se equilibran a través de ella. Al medir la concentración de antígeno dentro de la bolsa y en el líquido circundante, es posible determinar la cantidad del antígeno que está unida, así como la cantidad que está libre cuando se ha alcanzado equilibrio. Dado que se conoce la cantidad de anticuerpo presente, a partir de esta información es posible establecer la afinidad del anticuerpo y el número de sitios de unión específicos para el antígeno por cada molécula de anticuerpo. Los datos por lo general se analizan usando **análisis de Scatchard** (fig. A-11); esos análisis se usaron para demostrar que una molécula de anticuerpo IgG tiene dos sitios de unión a antígeno idénticos.

Mientras que la afinidad mide la fuerza de unión de un determinante antigénico a un sitio de unión a antígeno único, un anticuerpo que reacciona con un antígeno que tiene múltiples epítopos idénticos, o con la superficie de un agente patógeno, a menudo se unirá a la misma molécula o partícula con sus dos sitios de unión a antígeno. Esto aumenta la fuerza aparente de la unión, porque ambos


Antígeno pequeño, 2 epítopos: valencia del antígeno = 2

Antígeno intermedio, 6 epítopos: valencia del antígeno = 4

Antígeno grande, 10 epítopos: valencia del antígeno = 8

Fig. A-10. Diferentes anticuerpos se unen a distintos epítopos sobre una molécula de antígeno. La superficie de un antígeno posee muchos determinantes antigénicos potenciales o epítopos, sitios distintos a los cuales un anticuerpo puede unirse. El número de moléculas de anticuerpo que pueden unirse a una molécula de antígeno a la vez define la valencia del antígeno. Consideraciones estéricas pueden limitar el número de diferentes anticuerpos que se unen a la superficie de un antígeno en cualquier momento (paneles central e inferior) de modo que el número de epítopos sobre un antígeno siempre es mayor que su valencia o igual a la misma.

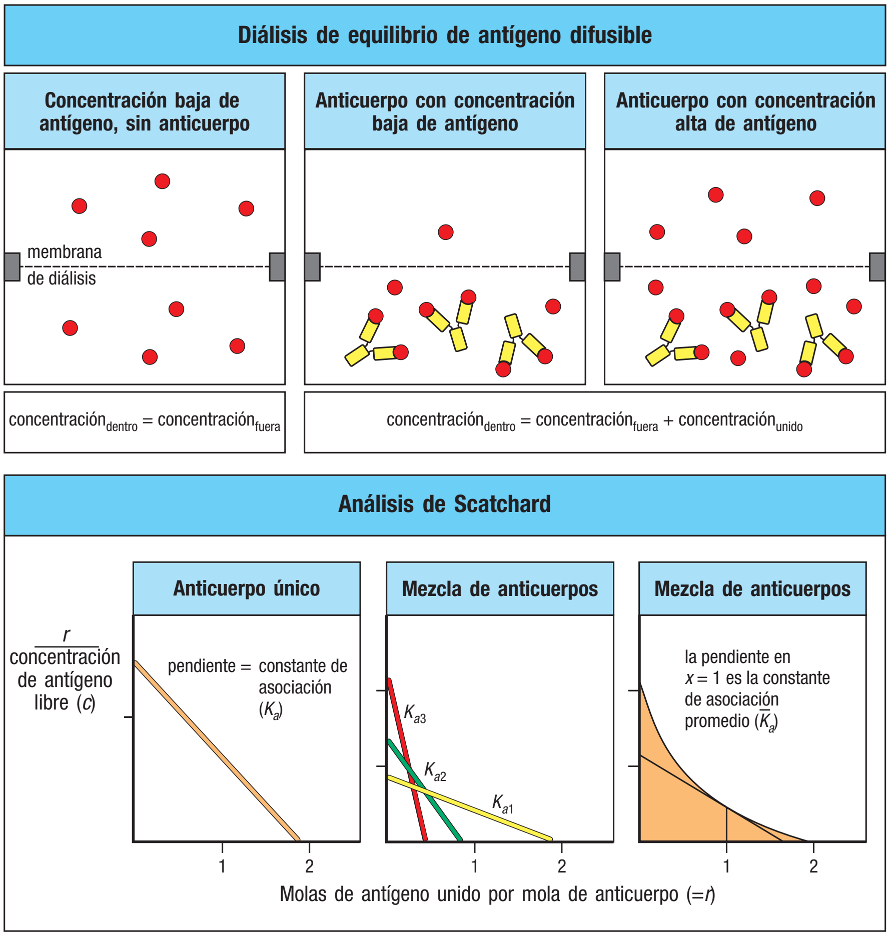

Diálisis de equilibrio de antígeno difusible
Concentración baja de antígeno, sin anticuerpo
Anticuerpo con concentración baja de antígeno
Anticuerpo con concentración alta de antígeno
membrana de diálisis
concentración$_{dentro}$ = concentración$_{fuera}$
concentración$_{dentro}$ = concentración$_{fuera}$ + concentración$_{unido}$
Análisis de Scatchard
Anticuerpo único
Mezcla de anticuerpos
Mezcla de anticuerpos
r / concentración de antígeno libre (c)
pendiente = constante de asociación (K_a)
K_{a3}
K_{a2}
K_{a1}
la pendiente en $x = 1$ es la constante de asociación promedio ($\bar{K}_a$)
1
2
1
2
1
2
Molas de antígeno unido por mola de anticuerpo (=r)

Fig. A-11. Pueden conocerse la afinidad y valencia de un anticuerpo por medio de diálisis de equilibrio. Se coloca una cantidad conocida de anticuerpo en la mitad inferior de una cámara de diálisis, y se expone a diferentes cantidades de un antígeno monovalente difusible, como un hapteno. En equilibrio, la concentración de antígeno libre será la misma a ambos lados de la membrana, de manera que a cada concentración de antígeno añadida, la fracción de antígeno unido se cuantifica a partir de la diferencia de la concentración de antígeno total en las cámaras superior e inferior. Esta información puede transformarse hacia un gráfico de Scatchard como se muestra aquí. En el análisis de Scatchard, la proporción r/c (donde r = molas de antígeno unido por mola de anticuerpo, y c = concentración molar de antígeno libre) se grafica contra r. El número de sitios de unión por moléculas de anticuerpo puede establecerse a partir del valor de r a concentración de antígeno libre infinita, donde r/libre = 0, en otras palabras, en la intersección del eje de las abscisas. En el panel izquierdo se muestra el análisis de una molécula de anticuerpo IgG monoclonal, en la cual hay dos sitios de unión a antígeno idénticos por molécula. La pendiente de la línea está determinada por la afinidad de la molécula de anticuerpo para su antígeno; si todas las moléculas de anticuerpo en una preparación son idénticas, como para este anticuerpo monoclonal, se obtiene una línea recta cuya pendiente es igual a $-K_a$, donde K_a es la constante de asociación (o afinidad) y la constante de disociación $K_d = 1/K_a$. Empero, el antisuero creado incluso contra un determinante antigénico simple, como un hapteno, contiene una población heterogénea de moléculas de anticuerpo (sección A-1). Cada molécula de anticuerpo, si se aísla, conforma parte del total y da lugar a una línea recta cuya intersección con el eje de las abscisas es de menos de dos, puesto que esta molécula de anticuerpo sólo contiene una fracción de los sitios de unión totales en la población (panel de en medio). Como mezcla, que dan líneas curvas con una intersección del eje x de dos para la cual una afinidad promedio ($\bar{K}_a$) puede establecerse a partir de la pendiente de esta línea a una concentración de antígeno donde 50% de los sitios está unido, o a x = 1 (panel derecho). La constante de la asociación determina el estado de equilibrio de la reacción Ag + Ab = Ag:Ab, donde Ag = antígeno y Ab = anticuerpo, y K_a = [Ag:Ab]/[Ag][Ab]. Esta constante refleja los índices de "activación" y "desactivación" para la unión de antígeno al anticuerpo; con antígenos pequeños como los haptenos, la unión por lo general es tan rápida como la difusión lo permite, mientras que las diferencias de índices de "desactivación" determinan la constante de afinidad. Con todo, con antígenos de mayor tamaño el índice de "activación" también puede variar conforme la interacción se hace más compleja.

sitios de unión deben liberarse al mismo tiempo para que las dos moléculas se disocien. Esto a menudo se denomina **cooperatividad** en la unión, pero no debe confundirse con la unión cooperativa que se encuentra en una proteína como la hemoglobina, en la cual la unión de ligando en un sitio incrementa la afinidad de un segundo sitio de unión por su ligando. La fuerza general de unión de una molécula de anticuerpo a un antígeno o una partícula se llama su avidez (fig. A-12). Para anticuerpos IgG, la unión bivalente puede aumentar de modo significativo la avidez; en anticuerpos IgM, que tienen 10 sitios de unión a antígeno idénticos, la afinidad de cada sitio por un antígeno monovalente por lo general es bastante baja, pero la avidez de unión de todo el anticuerpo a una superficie, como una bacteria que despliega múltiples epítopos idénticos, puede ser muy alta.

A-10 Anticuerpos contra inmunoglobulina

Un método general para la detección de anticuerpo unido, que evita la necesidad de marcar cada preparación de moléculas de anticuerpo, es detectar anticuerpo unido, no marcado, con un anticuerpo marcado específico dirigido a las inmunoglobulinas mismas. Las inmunoglobulinas, al igual que otras proteínas, son inmunógenas cuando se usan para inmunizar a individuos de otras especies. Casi todos los **anticuerpos contra inmunoglobulina** creados de esta manera reconocen características conservadas compartidas por todas las moléculas de inmunoglobulina de la especie inmunizante. Otros pueden ser específicos para cadena de inmunoglobulina, cadenas pesadas o ligeras, por ejemplo, o para isotipos individuales. Los anticuerpos creados por medio de inmunización de ovejas con IgG de ratón por lo general se usan en inmunología experimental. Esos anticuerpos IgG de oveja, antirratón, pueden purificarse usando cromatografía de afinidad; después se marcan y usan como una sonda general para anticuerpos IgG unidos. Los antisueros contra inmunoglobulina tienen muchos usos en medicina clínica e investigación biológica desde su introducción. Por ejemplo, los anticuerpos contra inmunoglobulina marcados con fluorescencia ahora se utilizan ampliamente tanto en inmunología como en otras áreas de la biología como reactivos secundarios para detectar anticuerpos específicos unidos a estructuras celulares (secciones A-14 y A-16). Los anticuerpos contra inmunoglobulina marcados también pueden usarse en RIA o ELISA (sección A-6) para detectar unión de anticuerpo no marcado a placas cubiertas con antígeno.

Cuando se usa una inmunoglobulina como un antígeno para inmunizar una especie de animal diferente, se tratará como cualquier otra proteína extraña, y desencadenará una respuesta de anticuerpo. Pueden producirse anticuerpos contra inmunoglobulina que reconocen los aminoácidos que caracterizan el isotipo del anticuerpo inyectado. Esos **anticuerpos antiisotípicos** reconocen todas las inmunoglobulinas del mismo isotipo en todos los miembros de la especie de la cual provino el anticuerpo inyectado.

También es posible crear anticuerpos que reconocen diferencias en inmunoglobulinas provenientes de miembros de la misma especie que se deben a la presencia de múltiples alelos de los genes C individuales en la población (polimorfismo genético). Esas variantes alélicas se llaman **alotipos**. En contraste con los anticuerpos antiisotípicos, los anticuerpos antialotípicos reconocerán inmunoglobulina de un isotipo particular sólo en algunos miembros de una especie. Por último, puesto que los anticuerpos individuales difieren en sus regiones variables, es posible crear anticuerpos contra características singulares del sitio de unión a antígeno, que se llaman **idiotipos**.

En la figura A-13 se presentan las diferencias entre idiotipos, alotipos e isotipos. Históricamente, las principales características de las inmunoglobulinas se definieron al usar marcadores genéticos isotípicos y alotípicos identificados mediante antisueros creados en diferentes especies o en miembros de la misma especie distintos desde el punto de vista genético (sección A-10). La segregación independiente de marcadores alotípicos e isotípicos reveló la existencia de genes que codifican por separado a las cadenas pesadas y a las cadenas κ y λ. Esos anticuerpos antiidiotípicos, alotípicos e isotípicos aún son enormemente útiles para detectar anticuerpos y células B en experimentación científica y en diagnóstico médico.

Anticuerpos específicos para isotipos de inmunoglobulina individuales pueden producirse al inmunizar a un animal de una especie diferente con una preparación pura de un isotipo, y luego eliminar los anticuerpos que muestran reacción cruzada con inmunoglobulinas de otros isotipos al usar cromatografía de afinidad (sección A-5). Los anticuerpos contra isotipo pueden usarse para medir qué tanto anticuerpo de un isotipo particular en un antisuero reacciona con un antígeno dado. Esta reacción tiene particular importancia para detectar pequeñas cantidades de anticuerpos específicos del isotipo IgE, de los cuales dependen casi todas las alergias. La presencia en el suero de un individuo de IgE que se une a un antígeno se correlaciona con reacciones alérgicas a ese antígeno. Un método alternativo para detectar anticuerpos unidos aprovecha proteínas bacterianas que se unen a inmunoglobulinas con afinidad y especificidad altas. Una de éstas, la **proteína A** de la bacteria *Staphylococcus aureus*, se ha aprovechado ampliamente en inmunología para la purificación por afinidad de inmunoglobulina, y para la detección de anticuerpo unido. El uso de segundos reactivos estándar, como anticuerpos contra inmunoglobulina marcados o proteína A para detectar anticuerpo unido de modo específico a su antígeno, permite ahorros en costos del marcado de reactivo, y proporciona un sistema de detección estándar de manera que los resultados en diferentes análisis puedan compararse de modo directo.

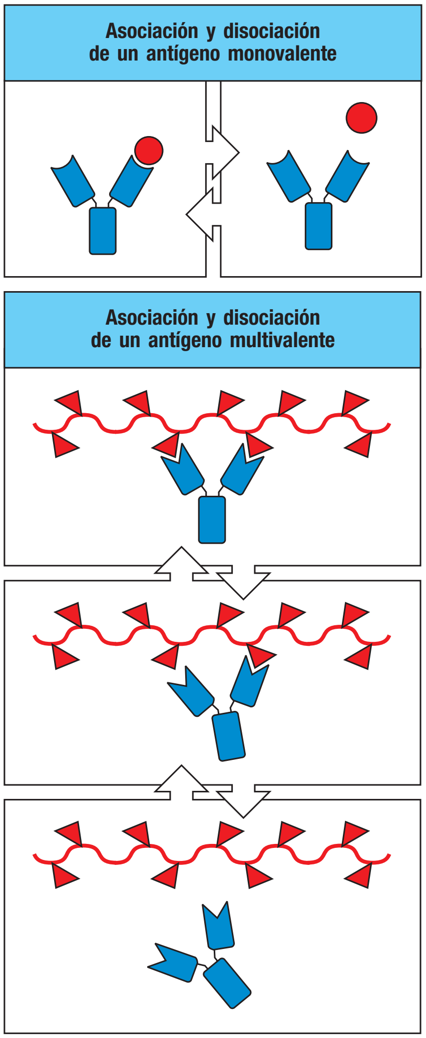

Asociación y disociación de un antígeno monovalente
Asociación y disociación de un antígeno multivalente

Fig. A-12. La avidez de un anticuerpo es su fuerza de unión a un antígeno intacto. Cuando un anticuerpo IgG se une a un ligando con múltiples epítopos idénticos, ambos sitios de unión pueden unirse a la misma molécula o partícula. La fuerza general de unión, llamada avidez, es mayor que la afinidad, la fuerza de unión de un sitio único, porque ambos sitios de unión deberán disociarse al mismo tiempo para que el anticuerpo libere el antígeno. Esta propiedad es muy importante en la unión de anticuerpo a bacterias, que por lo general tienen múltiples epítopos idénticos sobre su superficie.

A-11 Pruebas de Coombs y la detección de incompatibilidad Rhesus

En estas pruebas se usan anticuerpos contra inmunoglobulina (sección A-10) para detectar los anticuerpos que causan **enfermedad hemolítica del recién nacido**, o **eritroblastosis fetal**. Los anticuerpos contra inmunoglobulina fueron creados por

Fig. A-13. Diferentes tipos de variación entre inmunoglobulinas. Se conocen como isotipos a las diferencias entre regiones constantes por el uso de diferentes genes que codifican la región C; las diferencias por diferentes alelos del mismo gen C se llaman alotipos; las diferencias debidas a genes V_H y V_L reordenados particulares se llaman idiotipos.

Evento	Proceso	Naturaleza del cambio	El proceso ocurre en:	
			Células B	Células T
Montaje de región V	Recombinación somática de DNA	Irreversible	Sí	Sí
Diversidad de unión	Unión imprecisa, inserción de secuencia N en DNA	Irreversible	Sí	Sí
Activación transcripcional	Activación de promotor por proximidad con el aumentador	Irreversible pero regulado	Sí	Sí
Recombinación de cambio	Recombinación somática de DNA	Irreversible	Sí	No
Hipermutación somática	Mutación puntual de DNA	Irreversible	Sí	No
Expresión de IgM, IgD sobre la superficie	Empalme diferencial de RNA	Reversible, regulado	Sí	No
Membrana en contraposición con forma secretada	Empalme diferencial de RNA	Reversible, regulado	Sí	No

vez primera por Robin Coombs, y el análisis para esta enfermedad aún se llama la prueba de Coombs. La enfermedad hemolítica del recién nacido ocurre cuando una madre produce anticuerpos IgG específicos para el **antígeno del grupo sanguíneo Rhesus** o **Rh** expresado sobre los eritrocitos de su feto. Las madres Rh negativas producen estos anticuerpos cuando quedan expuestas a eritrocitos fetales Rh positivos que portan el antígeno Rh heredado del padre. Los anticuerpos IgG maternos normalmente se transportan a través de la placenta hacia el feto, donde protegen al recién nacido contra infección. Empero, los anticuerpos IgG anti-Rh cubren los eritrocitos fetales, que después son destruidos por células fagocíticas en el hígado, lo que origina una anemia hemolítica en el feto y el recién nacido.

Dado que los antígenos Rh están ampliamente esparcidos sobre la superficie del eritrocito, los anticuerpos IgG anti-Rh no pueden fijar complemento y causan lisis de eritrocitos *in vitro*. Además, por razones que no se entienden por completo, los anticuerpos contra grupo sanguíneo Rh no aglutinan eritrocitos como lo hacen los anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO. Así, la detección de estos anticuerpos fue difícil hasta antes de la creación de anticuerpos contra inmunoglobulina humana. Con éstos, los anticuerpos IgG maternos unidos a los eritrocitos fetales pueden detectarse luego de lavar las células para eliminar inmunoglobulina no unida que está presente en el suero fetal. Añadir anticuerpos contra inmunoglobulina humana a los eritrocitos fetales lavados aglutina cualquier célula a la cual se unen anticuerpos maternos. Esta es la **prueba de Coombs directa** (fig. A-14), llamada así porque detecta de manera directa anticuerpo unido a la superficie de los eritrocitos fetales. Una **prueba de Coombs indirecta** se usa para detectar anticuerpos anti-Rh no aglutinantes en el suero materno; el suero se incuba primero con eritrocitos Rh positivos, que se unen al anticuerpo anti-Rh, tras lo cual las células cubiertas con anticuerpo se lavan para eliminar inmunoglobulina no unida, y después se aglutinan con anticuerpo contra inmunoglobulina (fig. A-14). La prueba de Coombs indirecta permite detectar incompatibilidades Rh que podrían llevar a enfermedad hemolítica del recién nacido, y este conocimiento permite prevenir la enfermedad (sección 10-19). La prueba de Coombs también suele usarse para detectar anticuerpos contra fármacos que se unen a eritrocitos y causan anemia hemolítica.

A-12 Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos generados en una respuesta inmunitaria natural o luego de inmunización en el laboratorio son una mezcla de moléculas de diferentes especificida-

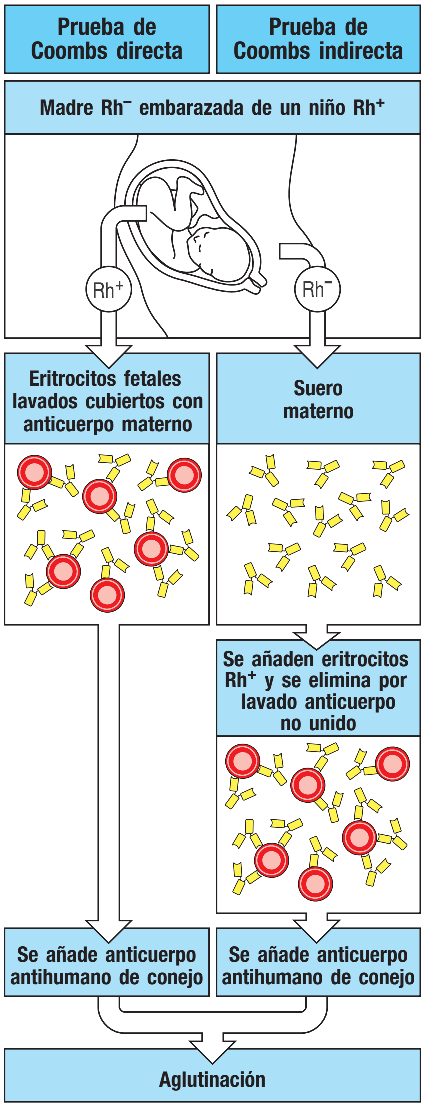

Prueba de Coombs directa
Prueba de Coombs indirecta
Madre Rh$^-$ embarazada de un niño Rh$^+$
Rh$^+$
Rh$^-$
Eritrocitos fetales lavados cubiertos con anticuerpo materno
Suero materno
Se añaden eritrocitos Rh$^+$ y se elimina por lavado anticuerpo no unido
Se añade anticuerpo antihumano de conejo
Se añade anticuerpo antihumano de conejo
Aglutinación

Fig. A-14. Pruebas de Coombs directa e indirecta con anticuerpos contra globulinas dirigidas a los antígenos de eritrocitos. Una madre Rh$^-$ con un feto Rh$^+$ puede quedar inmunizada a eritrocitos fetales que entran a la circulación materna en el momento del parto. En un embarazo subsiguiente con un feto Rh$^+$, anticuerpos IgG anti-Rh pueden cruzar la placenta y dañar los eritrocitos fetales. A diferencia de los anticuerpos anti-Rh, los anticuerpos anti-ABO maternos son del isotipo IgM y no pueden cruzar la placenta; así, no causan daño. Los anticuerpos anti-Rh no aglutinan eritrocitos, pero su presencia sobre la superficie de eritrocitos fetales puede mostrarse al eliminar por lavado inmunoglobulina no unida y luego añadir anticuerpo a la inmunoglobulina humana, que aglutina las células cubiertas de anticuerpo. Los anticuerpos anti-Rh pueden detectarse en el suero de la madre en una prueba de Coombs indirecta; el suero se incuba con eritrocitos Rh$^+$, y una vez que el anticuerpo se une, los eritrocitos se tratan como en la prueba de Coombs directa.

des y afinidades. Parte de esta heterogeneidad depende de la producción de anticuerpos que se unen a diferentes epítopos sobre el antígeno inmunizante, pero incluso los anticuerpos dirigidos a un determinante antigénico único, como un hapteno, pueden ser notoriamente heterogéneos, como se muestra por medio de **concentración isoeléctrica**. En esta técnica, las proteínas se separan con base en su punto isoeléctrico, el pH al cual su carga neta es de cero, al someter a electroforesis proteínas en un gradiente de pH durante suficiente tiempo, cada molécula migra a lo largo del gradiente de pH hasta que llega al pH al cual es neutral y, de este modo, se concentra en ese punto. Cuando el antisuero que contiene anticuerpos contra hapteno se trata de esta manera y después se transfiere a un soporte sólido, como papel de nitrocelulosa, los anticuerpos contra hapteno pueden detectarse por su capacidad para unirse al hapteno marcado. La unión de anticuerpos de diversos puntos isoeléctricos al hapteno muestra que incluso los anticuerpos que se unen al mismo determinante antigénico pueden ser heterogéneos.

Los antisueros son valiosos para muchos propósitos biológicos, pero tienen ciertas desventajas inherentes que se relacionan con la heterogeneidad de los anticuerpos que contienen. En primer lugar, cada antisuero difiere de todos los otros antisueros, incluso si se crea en un animal idéntico desde el punto de vista genético al usar la preparación idéntica de antígeno y el mismo protocolo de inmunización. En segundo lugar, los antisueros sólo pueden producirse en volúmenes limitados y, así, es imposible usar el reactivo serológico idéntico en una serie larga o compleja de experimentos o pruebas clínicas. Por último, incluso los anticuerpos purificados mediante cromatografía de afinidad (sección A-5) pueden incluir poblaciones menores de anticuerpos que dan reacciones cruzadas inesperadas, que desorientan el análisis de experimentos. A fin de evitar estos problemas, y para aprovechar el potencial completo de los anticuerpos, fue necesario crear un modo de producir una reserva ilimitada de moléculas de anticuerpo de estructura homogénea y especificidad conocida. Esto se ha logrado por medio de la producción de anticuerpos monoclonales a partir de cultivos de células híbridas formadoras de anticuerpo o, en fecha más reciente, mediante ingeniería genética.

Los bioquímicos que estaban buscando una preparación homogénea de anticuerpo que pudieran sujetar a análisis químico detallado recurrieron al principio a proteínas producidas por pacientes con mieloma múltiple, un tumor de células plasmáticas frecuente. Se sabía que las células plasmáticas en circunstancias normales producen anticuerpos, y puesto que esta enfermedad se relaciona con la presencia de grandes cantidades de una gammaglobulina homogénea llamada una **proteína de mieloma** en el suero del paciente, pareció probable que las proteínas del mieloma servirían como modelos para las moléculas de anticuerpo normales. De esta manera, gran parte del conocimiento temprano sobre la estructura de anticuerpo provino de estudios en proteínas de mieloma. Estos estudios mostraron que podían obtenerse anticuerpos monoclonales a partir de células plasmáticas inmortalizadas. Aun así, se desconocía la especificidad para antígeno de casi todas las proteínas de mieloma, lo que limitó su utilidad como objetos de estudio o como instrumentos inmunológicos.

Este problema fue resuelto por Georges Köhler y Cesar Milstein, quienes idearon una técnica para producir una población homogénea de anticuerpos de especificidad antigénica conocida. Hicieron esto al fusionar células del bazo provenientes de un ratón inmunizado, con células de un mieloma de ratón, para producir células híbridas que proliferaron de modo indefinido, y secretaron anticuerpo específico para el antígeno utilizado para inmunizar al donador de células del bazo. La célula del bazo proporciona la capacidad para producir anticuerpo específico, mientras que las células de mieloma proporcionan la capacidad para crecer por tiempo indefinido en cultivo y secretar inmunoglobulinas de manera continua. Al usar una pareja de célula de mieloma que no produce proteínas de anticuerpo por sí misma, el anticuerpo producido por las células híbridas sólo proviene de la pareja de célula del bazo inmunizado. Luego de la fusión, las células híbridas se seleccionan usando fármacos que matan a la célula germinal de mieloma, mientras que de las células germinales del bazo administradas tienen un lapso de vida limitado y pronto mueren, de modo que sólo sobreviven las líneas de células de mieloma híbridas o **hibridomas**. Los hibridomas que producen anticuerpos de la especificidad deseada se identifican y clonan al volver a hacer crecer los cultivos de células únicas (fig. A-15). Dado que cada híbrido es una **clona** derivada de fusión con una célula B única, todas las moléculas de anticuerpo que produce tienen estructura idéntica, incluso su sitio de unión a antígeno e isotipo. Esos anticuerpos se llaman **anticuerpos monoclonales**. Esta tecnología ha revolucionado el uso de anticuerpos al proporcionar una reserva ilimitada de anticuerpo de una especificidad única y conocida. Los anticuerpos monoclonales ahora se usan en casi todas las evaluaciones serológicas, como sondas diagnósticas, y como agentes terapéuticos. De cualquier modo, hasta ahora sólo se producen anticuerpos monoclonales de ratón de manera sistemática, y los esfuerzos por usar este mismo método para hacer anticuerpos monoclonales humanos han tenido éxito muy limitado.

A-13 Los bacteriófagos despliegan bibliotecas para la producción de región V de anticuerpo

Esta es una técnica para producir moléculas parecidas a anticuerpo. Segmentos de gen que codifican los dominios variables o V de unión a antígeno, de anticuerpos, se fusionan a genes que codifican la proteína de la envoltura de un bacteriófago. Los bacteriófagos que contienen esas fusiones de gen se usan para infectar bacterias, y las partículas de bacteriófagos resultantes tienen cubierta que expresa la proteína de fusión parecida a anticuerpo, con el dominio de unión a antígeno desplegado sobre el exterior del bacteriófago. Una colección de bacteriófagos recombinantes, cada uno de los cuales muestra sobre su superficie un diferente dominio de unión a antígeno, se conoce como una **biblioteca de despliegue de**

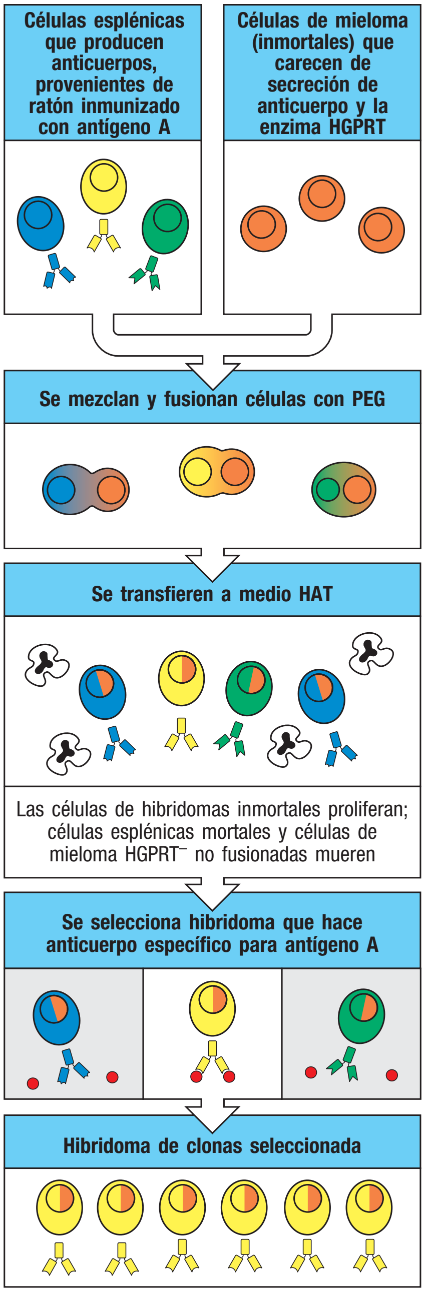

Células esplénicas que producen anticuerpos, provenientes de ratón inmunizado con antígeno A
Células de mieloma (inmortales) que carecen de secreción de anticuerpo y la enzima HGPRT
Se mezclan y fusionan células con PEG
Se transfieren a medio HAT
Las células de hibridomas inmortales proliferan; células esplénicas mortales y células de mieloma HGPRT⁻ no fusionadas mueren
Se selecciona hibridoma que hace anticuerpo específico para antígeno A
Hibridoma de clonas seleccionada

Fig. A-15. La producción de anticuerpos monoclonales. Se inmuniza a ratones con antígeno A, y se les administra una inmunización de refuerzo por vía intravenosa 13 días antes de sacrificarlos, a fin de producir una población grande de células esplénicas que secretan anticuerpo específico. Las células esplénicas mueren tras algunos días en cultivo. Para producir una fuente continua de anticuerpo se fusionan con células de mieloma inmortales al usar polietilenglicol (PEG) para producir una línea celular híbrida llamada hibridoma. Las células de mieloma se seleccionan de antemano a fin de asegurar que no estén secretando anticuerpo por sí mismas y que sean sensibles al medio de hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT) que se usa para seleccionar células híbridas porque carecen de la enzima hipoxantina:guanina fosforribosil transferasa (HGPRT). El gen que codifica HGPRT aportado por las células esplénicas permite que las células híbridas sobrevivan en el medio de HAT, y sólo las células híbridas pueden crecer de modo continuo en cultivo por el potencial maligno aportado por las células de mieloma. Por ende, las células de mieloma no fusionadas y las células esplénicas no fusionadas mueren en el medio HAT, como se muestra aquí para las células con núcleo oscuro e irregular. Hibridomas individuales después se investigan respecto a la producción de anticuerpos, y las células que producen anticuerpos de la especificidad deseada se clonan al hacerlas crecer a partir de una célula productora de un solo anticuerpo. Las células de hibridomas clonadas proliferan en medios de cultivo para producir grandes cantidades de anticuerpo. Dado que cada hibridoma es un descendiente de una sola célula, todas las células de una línea celular de hibridoma producen la misma molécula de anticuerpo, que se denomina anticuerpo monoclonal.

bacteriófagos. De modo muy parecido a la manera en que anticuerpos específicos para un antígeno particular pueden aislarse a partir de una mezcla compleja por medio de cromatografía de afinidad (sección A-5), los bacteriófagos que expresan dominios de unión a antígeno específicos para un antígeno particular pueden aislarse al seleccionar el bacteriófago en la biblioteca para unión a ese antígeno. Las partículas de bacteriófago que se unen, se recuperan y se usan para infectar bacterias frescas. Cada bacteriófago aislado de este modo producirá una partícula monoclonal de unión a antígeno, análoga a un anticuerpo monoclonal (fig. A-16). A continuación se pueden aislar los genes que codifican el sitio de unión a antígeno (son únicos para cada bacteriófago) a partir del DNA del bacteriófago, y pueden emplearse para construir genes que codifican moléculas de anticuerpo completas al unirlos a partes de genes de inmunoglobulina que codifican las partes invariables de un anticuerpo. Cuando estos genes que codifican anticuerpos reconstruidos se introducen en una línea de células hospedadoras idóneas, como las células de mieloma no productoras de anticuerpo usadas para hibridomas, las células sometidas a transfección pueden secretar anticuerpos que tienen todas las características deseables de los anticuerpos monoclonales producidos a partir de hibridomas.

De una manera muy parecida al modo en que una colección de bacteriófagos puede desplegar una amplia variedad de sitios de unión a antígeno potenciales, también es posible someter al bacteriófago a procesos de ingeniería para que despliegue una amplia variedad de antígenos; esa biblioteca se conoce como una **biblioteca de despliegue de antígeno**. En esos casos, los antígenos desplegados a menudo son péptidos cortos codificados por secuencias de DNA sintetizados mediante procedimientos químicos, que tienen mezclas de los cuatro nucleótidos en algunas posiciones, de manera que se incorporan todos los aminoácidos posibles. Con cierta frecuencia se permite que cada posición en un péptido varíe de este modo, porque el número de secuencias de péptidos diferentes se incrementa de manera notoria con el número de exposiciones variables; hay más de 2×10^{10} secuencias posibles de ocho aminoácidos.

A-14 Microscopia de inmunofluorescencia

Puesto que los anticuerpos se unen de modo estable y específico a su antígeno correspondiente, son inestimables como sondas para identificar una molécula particular en células, tejidos o líquidos biológicos. Pueden usarse moléculas de anticuerpo para localizar sus moléculas blanco con exactitud en células únicas o en cortes de tejido por medio de diversas técnicas de marcado. Cuando el anticuerpo en sí, o el anticuerpo contra inmunoglobulina usado para detectarlo, se marca con un colorante fluorescente, la técnica se conoce como **microscopia de inmunofluorescencia**. Al igual que en todas las técnicas serológicas, el anticuerpo se une de manera estable a su antígeno, lo que permite que el antígeno no unido se elimine con el lavado meticuloso. Dado que los anticuerpos contra proteínas reconocen las características de superficie de la proteína plegada natural,

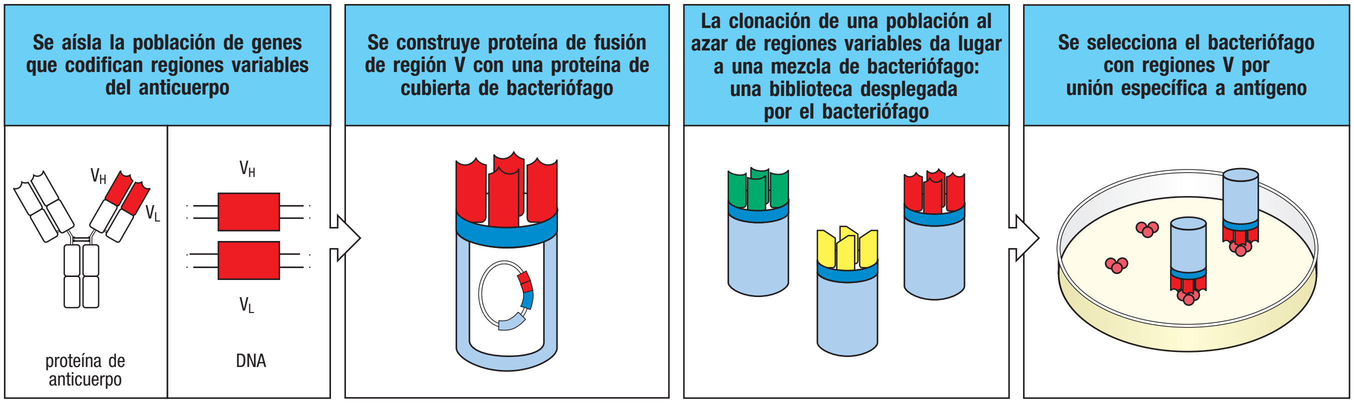

Se aísla la población de genes que codifican regiones variables del anticuerpo
V_H
V_L
V_H
V_L
proteína de anticuerpo
DNA
Se construye proteína de fusión de región V con una proteína de cubierta de bacteriófago
La clonación de una población al azar de regiones variables da lugar a una mezcla de bacteriófago: una biblioteca desplegada por el bacteriófago
Se selecciona el bacteriófago con regiones V por unión específica a antígeno

Fig. A-16. Producción de anticuerpos mediante ingeniería genética. Los preparadores cortos para secuencias de consenso en regiones variables (V) de cadena pesada y ligera de genes que codifican inmunoglobulina se usan para generar una biblioteca de DNA de región V de cadenas pesada y ligera por medio de la reacción en cadena de polimerasa, con DNA esplénico como el material inicial. Estos genes que codifican la región V de cadena pesada y ligera se clonan al azar hacia un bacteriófago filamentoso de modo que cada bacteriófago exprese una región V de cadena pesada y una de cadena ligera como una proteína de fusión de superficie con propiedades parecidas a las de un anticuerpo. La biblioteca de despliegue de bacteriófago resultante se multiplica en bacterias, y a continuación éste se une a una superficie cubierta con antígeno. El bacteriófago no unido se elimina mediante lavado, mientras que el unido se recupera, se multiplica en el interior de las bacterias y se une de nuevo al antígeno. Luego de algunos ciclos, sólo quedaban bacteriófagos de unión a antígeno, de alta afinidad, específico. Éstos pueden usarse como moléculas de anticuerpo, o sus genes V se pueden recuperar y someter a procedimientos de ingeniería para formar genes que codifican anticuerpos para producir moléculas de anticuerpo por medio de procedimientos de ingeniería genética (que no se muestran). Esta tecnología tal vez reemplace a la tecnología de hibridoma para producir anticuerpos monoclonales, y tiene la ventaja de que pueden usarse de seres humanos como la fuente de DNA.

Fig. A-17. Longitudes de onda de excitación y emisión para fluorocromos comunes.

Excitación y longitudes de onda de excitación y emisión de algunos fluorocromos de uso frecuente		
Sonda	**Excitación (nm)**	**Emisión (nm)**
R-ficoeritrina (PE)	480; 565	578
Fluoresceína	495	519
PerCP	490	675
Texas Red	589	615
Rodamina	550	573

por lo general es necesario preservar la estructura natural de la proteína que se está buscando, ya sea al usar sólo las técnicas de fijación química más suaves, o al usar cortes de tejido congelado que sólo se fijan después de que se ha efectuado la reacción de anticuerpo. No obstante, algunos anticuerpos se unen a proteínas incluso si están desnaturalizados, y esos anticuerpos se unirán de modo específico incluso a proteína en cortes de tejido fijados.

El colorante fluorescente puede fijarse de manera covalente de modo directo al anticuerpo específico pero, con mayor frecuencia, el anticuerpo unido es detectado mediante contrainmunoglobulina fluorescente, una técnica conocida como **inmunofluorescencia indirecta**. Los colorantes elegidos para inmunofluorescencia son excitados mediante luz de una longitud de onda, por lo general azul o verde, y emiten luz de una longitud de onda diferente en el espectro visible. Los colorantes fluorescentes más comunes son fluoresceína, que emite luz verde, Texas Red y proteína clorofila Peridinin (PerCP), que emite luz roja, y rodamina y ficoeritrina (PE) que emite luz de color anaranjado/rojizo (fig. A-17). Al usar filtros selectivos, sólo la luz que proviene del colorante usado se detecta en el microscopio de fluorescencia (fig. A-18). Albert Coons ideó por vez primera esta técnica para identificar a la célula plasmática como la fuente de anticuerpo, pero puede usarse para detectar la distribución de cualquier proteína. Al fijar diferentes colorantes a distintos anticuerpos, puede conocerse la distribución de dos o más moléculas en la misma célula o corte de tejido (fig. A-18).

El avance reciente del **microscopio fluorescente confocal**, en el que se usan técnicas auxiliadas por computadora para producir un corte óptico ultradelgado de una célula o tejido, proporciona microscopia de inmunofluorescencia de muy alta resolución, sin la necesidad de preparación compleja de la muestra. La resolución del microscopio confocal puede aumentarse más al usar iluminación de baja intensidad de manera que se requieren dos fotones para excitar el fluorocromo. Se utiliza un haz láser pulsado, y sólo cuando se enfoca hacia el plano focal

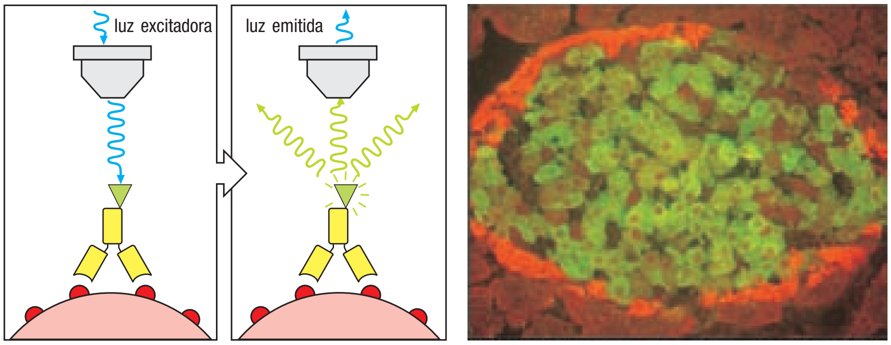


Fig. A-18. Microscopia de inmunofluorescencia. Anticuerpos marcados con un colorante fluorescente como fluoresceína (triángulo verde) se usan para revelar la presencia de sus antígenos correspondientes en células o tejidos. Las células teñidas se examinan en un microscopio que las expone a luz azul o verde para excitar el colorante fluorescente. El colorante excitado emite luz a una longitud de onda característica, que es captada al ver la muestra a través de un filtro selectivo. Esta técnica se aplica ampliamente en biología para establecer la localización de moléculas en células y tejidos. Diferentes antígenos pueden detectarse en cortes de tejido al marcar anticuerpos con colorantes de color distintivo. Aquí, se muestra que anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD) acoplada a un colorante, tiñen las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans. Las células α no producen esta enzima y están marcadas con anticuerpos contra glucagon, acoplada con un colorante fluorescente anaranjado. La GAD es un antígeno importante en la diabetes, una enfermedad en la cual las células β secretoras de insulina de los islotes de Langerhans son destruidas por un ataque autoinmunitario (cap. 14). Fotografía cortesía de M. Solimena y P. De Camilli.

del microscopio la intensidad es suficiente para excitar la fluorescencia. De este modo, la emisión de fluorescencia en sí puede restringirse al corte óptico.

Un desarrollo importante en el área de la microscopia ha sido el uso de la **microscopia con video de lapso de tiempo**, en la cual cámaras de video digitales sensibles registran el movimiento de moléculas marcadas con fluorescencia en membranas celulares, y su redistribución cuando las células entran en contacto entre sí. Las moléculas de superficie celular pueden marcarse con fluorescencia de dos maneras principales. Una es por medio de la unión de fragmentos Fab de anticuerpos, marcados con colorantes fluorescentes específicos para la proteína de interés; y la otra es mediante generación de una proteína de fusión, en la cual la proteína de interés se ha fijado a una de una familia de proteínas fluorescentes obtenidas a partir de medusa. La primera de estas proteínas fluorescentes que se usó ampliamente fue la proteína fluorescente verde (GFP), aislada partir de la medusa *Aequorea victoria*. Ahora se dispone de otras variantes de esta proteína, con propiedades diferentes, y la lista de marcas fluorescentes disponibles ahora incluye proteínas fluorescentes de color rojo, azul, azul verdoso o amarillo. Al usar células en las cuales se efectuó transfección con los genes que codifican esas proteínas de fusión, es posible mostrar la redistribución de receptores de célula T, correceptores, moléculas de adherencia y otras moléculas emisoras de señal, como CD45, que tiene lugar cuando una célula T hace contacto con una célula blanco. A partir de estas observaciones está claro que la interfaz entre la célula T y su blanco no representa una aposición simple de dos membranas celulares, sino que es una estructura organizada de modo activo y dinámico, que a menudo se denomina “sinapsis inmunitaria”.

A-15 Microscopia inmunoelectrónica

Pueden usarse anticuerpos para detectar la localización intracelular de estructuras o proteínas particulares a resolución alta por medio de microscopia electrónica, una técnica conocida como **microscopia inmunoelectrónica**. Los anticuerpos contra el antígeno estudiado se marcan con partículas de oro y luego se realizan cortes ultradelgados, que después se examinan en el microscopio electrónico. Anticuerpos marcados con partículas de oro de diferentes diámetros permiten estudiar al mismo tiempo dos o más proteínas (fig. 5-10). La dificultad con esta técnica yace en teñir de manera adecuada el corte ultradelgado, puesto que hay pocas moléculas de antígeno en cada corte.

A-16 Inmunohistoquímica

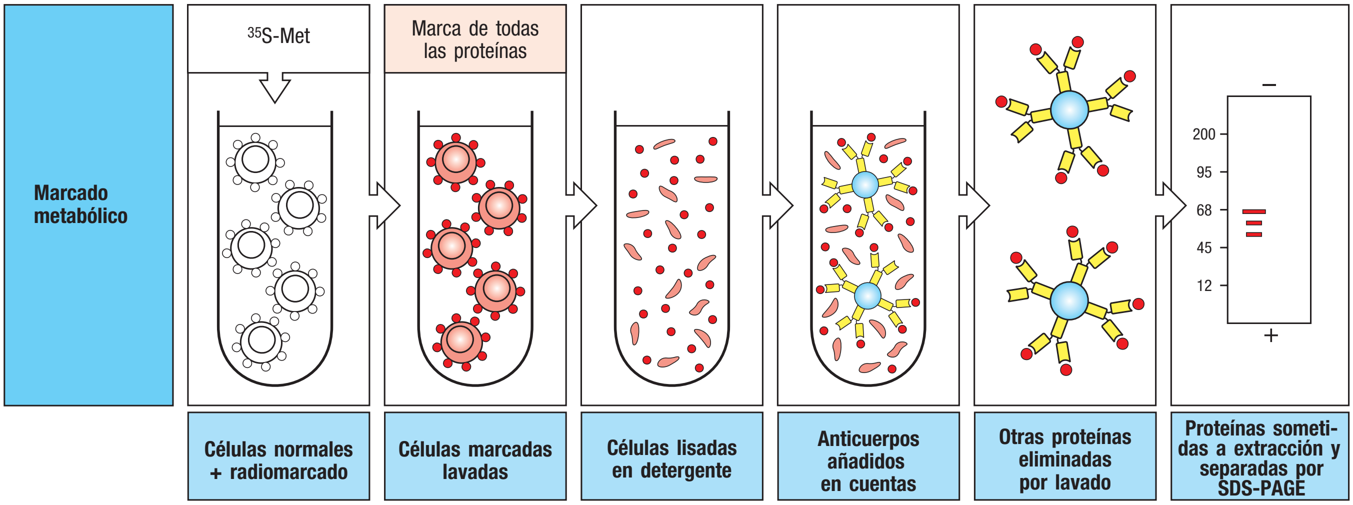
Es una alternativa para la inmunofluorescencia (sección A-14) para detectar una proteína en cortes de tejido. El anticuerpo específico se une químicamente a una enzima que convierte un sustrato incoloro en un producto teñido *in situ*. El depósito localizado del producto teñido donde se ha unido anticuerpo puede observarse de modo directo con un microscopio óptico. El anticuerpo se une de manera estable a su antígeno, lo que permite que el anticuerpo no unido se elimine mediante lavado meticuloso. Este método para detectar anticuerpo unido es análogo a ELISA (sección A-6), y a menudo se usan las mismas enzimas acopladas; la diferencia en la detección yace principalmente en que en la inmunohistoquímica los productos teñidos son insolubles y se precipitan en el sitio donde se forman. La peroxidasa de rábano picante y la fosfatasa alcalina son las dos enzimas de uso más frecuente en estas aplicaciones. La peroxidasa de rábano picante oxida el sustrato diaminobenzidina para producir un precipitado de color pardo, mientras que la fosfatasa alcalina puede producir colorantes de color rojo o azul, dependiendo de los sustratos usados; una sustancia común es el 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato más nitroazul tetrazolio (BCIP/NBT), que da lugar a un tinte azul oscuro o púrpura. Al igual que con la inmunofluorescencia, por lo general es necesario preservar la estructura natural de la proteína que se está buscando, de modo que el anticuerpo la reconozca. Los tejidos se fijan por medio de las técnicas de fijación química más suaves, o se usan cortes de tejido congelados que sólo se fijan luego de que se ha efectuado la reacción de anticuerpo.

A-17 Inmunoprecipitación y coinmunoprecipitación

Para crear anticuerpos contra proteínas de membrana y otras estructuras celulares que son difíciles de purificar, a menudo se inmuniza a ratones con células enteras o con extractos de células crudas. A continuación se obtienen anticuerpos contra las moléculas individuales al usar estos ratones inmunizados para producir hibridomas que producen anticuerpos monoclonales (sección A-12) que se unen al tipo de célula usado para inmunización. A fin de marcar las moléculas identificadas por los anticuerpos, células del mismo tipo se marcan con radioisótopos y se disuelven en detergentes no iónicos que alteran membranas celulares pero no interfieren con interacciones de antígeno-anticuerpo. Esto permite que la proteína marcada se aísle al unirla al anticuerpo en una reacción conocida como **inmunoprecipitación**. El anticuerpo por lo general se fija a un soporte sólido, como las cuentas que se usan en la cromatografía de afinidad (sección A-5), o a proteína A. Las células pueden marcarse de dos maneras principales para análisis de inmunoprecipitación. Todas las proteínas en una célula se pueden marcar metabólicamente al hacer crecer las células en aminoácidos radiactivos que se incorporan en las proteínas celulares (fig. A-19). De modo alternativo, pueden marcarse sólo las proteínas de superficie celular mediante de radioyodación en condiciones que evitan que el yodo cruce la membrana plasmática y marque proteínas dentro de la célula, o por medio de una reacción que sólo marca proteínas de membrana con biotina, una pequeña molécula que se detecta con facilidad mediante avidina marcada, una proteína que se encuentra en claras de huevo, que se une a la biotina con muy alta afinidad.

Una vez que las proteínas marcadas se han aislado por medio del anticuerpo, pueden identificarse de varias maneras. La más común es la electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) de las proteínas después de disociarlas desde anticuerpo en el fuerte detergente iónico dodecil sulfato de sodio (SDS), una técnica que

Fig. A-19. Proteínas celulares que reaccionan con un anticuerpo pueden identificarse mediante inmunoprecipitación de lisados de célula marcados. Todas las proteínas celulares sintetizadas de manera activa pueden marcarse metabólicamente al incubar células con aminoácidos radiactivos (que aquí se muestran para la metionina) o es posible marcar sólo las proteínas de superficie celular al usar yodo radiactivo en una forma que no puede cruzar la membrana celular, o por medio de una reacción con biotina, una molécula pequeña, detectada por su reacción con avidina marcada (que no se muestra). Las células se destruyen con detergente, y proteínas relacionadas con célula marcadas individuales pueden precipitarse con un anticuerpo monoclonal que se ha fijado a cuentas. Después de eliminar mediante lavado las proteínas no unidas, se efectúa extracción de la proteína unida en el detergente de dodecil sulfato de sodio (SDS), que la disocia del anticuerpo, y cubre también la proteína con una carga negativa fuerte, lo que le permite migrar de acuerdo a su tamaño en electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE). Las posiciones de las proteínas marcadas se establecen por medio de autorradiografía usando película radiográfica. Esta técnica de haces de SDS-PAGE puede usarse para conocer el peso molecular y composición de subunidad de una proteína. Los modelos de bandas de proteína observados con marcado metabólico por lo general son más complejos que los revelados con radioyodación, por la presencia de formas precursoras de la proteína (panel derecho). La forma madura de una proteína de superficie puede identificarse como la que es del mismo tamaño que la detectada por medio de yodación o combinación con biotina (no se muestra).


Marcado metabólico
^{35}S-Met
Marca de todas las proteínas
–
200
95
68
45
12
+
Células normales + radiomarcado
Células marcadas lavadas
Células lisadas en detergente
Anticuerpos añadidos en cuentas
Otras proteínas eliminadas por lavado
Proteínas sometidas a extracción y separadas por SDS-PAGE

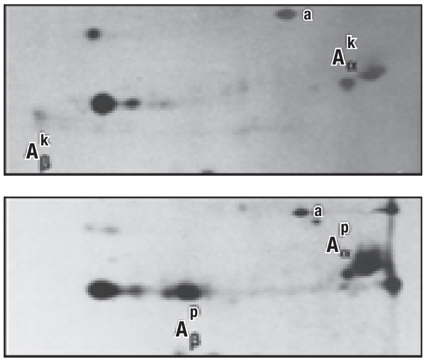


Fig. A-20. Electroforesis bidimensional en gel, de moléculas del MHC de clase II. Las proteínas en células esplénicas de ratón se han marcado metabólicamente (fig. A-19), se han precipitado con un anticuerpo monoclonal contra moléculas MHC de clase II murinas, H2-A y se han separado por concentración isoeléctrica en una dirección y por medio de SDS-PAGE en una segunda dirección en ángulos rectos con respecto a la primera, de ahí el término electroforesis bidimensional en gel. Esto permite distinguir moléculas del mismo peso molecular con base en su carga. Las proteínas separadas se detectan con autorradiografía. Las moléculas MHC de clase II están compuestas por dos cadenas, α y β, y en las diferentes moléculas MHC de clase II, éstas tienen puntos isoeléctricos diferentes (compárense los paneles superior e inferior). El genotipo del MHC murino está indicado por letras en superíndice (k, p). La actina, un contaminante frecuente, está marcada con una a. Fotografías cortesía de J.F. Babich.

por lo general se abrevia como **SDS-PAGE**. El SDS se une con homogeneidad relativa a proteínas, y confiere una carga que permite que el campo electroforético impulse la migración de proteína a través del gel. El índice de migración está controlado principalmente por el tamaño de la proteína (fig. A-19). Proteínas con cargas que difieren pueden separarse al usar concentración isoeléctrica (sección A-12). Esta técnica se puede combinar con SDS-PAGE en un procedimiento conocido como **electroforesis bidimensional en gel**. Para esto, se efectúa extracción en urea (un agente solubilizante no iónico) de la proteína inmunoprecipitada y se corre sobre un gel de concentración isoeléctrica en un tubo estrecho de poliacrilamida. A continuación, el gel de concentración isoeléctrica de primera dimensión se coloca a través de la parte superior de un gel en tableta SDS-PAGE, que luego se corre verticalmente para separar las proteínas por peso molecular (fig. A-20). La electroforesis en gel bidimensional es una técnica que permite distinguir muchos cientos de proteínas en una mezcla compleja.

La inmunoprecipitación, y la técnica relacionada de inmunoelectrotransferencia (sección A-18) son útiles para determinar el peso molecular y el punto isoeléctrico de una proteína, así como su abundancia, distribución y si hay cambios del peso molecular y el punto isoeléctrico como resultado de procesamiento dentro de la célula.

A-18 Inmunoelectrotransferencia (electrotransferencia Western)

Al igual que la inmunoprecipitación (sección A-17), la **inmunoelectrotransferencia** se usa para identificar la presencia de una proteína dada en un lisado de células, pero evita el problema de tener que marcar grandes cantidades de células con radioisótopos. Células no marcadas se colocan en detergente para solubilizar todas las proteínas celulares, y el lisado se corre sobre SDS-PAGE para separar las proteínas (sección A-17). A continuación, las proteínas separadas con base en el tamaño se transfieren desde el gel hacia un soporte estable, por ejemplo una membrana de nitrocelulosa. Proteínas específicas se detectan mediante tratamiento con anticuerpos que tienen la capacidad para reaccionar con proteínas solubilizadas con SDS (principalmente las que reaccionan con secuencias desnaturalizadas); los anticuerpos unidos se revelan por medio de anticuerpos contra inmunoglobulina marcados con radioisótopos o una enzima. El término **electrotransferencia Western** como sinónimo de inmunoelectrotransferencia surgió porque la técnica comparable para detectar secuencias de DNA específicas se conoce como electrotransferencia Southern, en honor a Ed Southern, quien la ideó, y la que a su vez dio pie al nombre Northern para electrotransferencia de RNA separado por tamaño, y Western para electrotransferencias de proteínas separadas por tamaño. Las electrotransferencias Western tienen muchas aplicaciones en investigación básica y en el diagnóstico clínico. A menudo se usan para analizar sueros para buscar la presencia de anticuerpos contra proteínas específicas, por ejemplo para detectar anticuerpos contra distintos constituyentes del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH (fig. A-21).

La **coinmunoprecipitación** es una extensión de la técnica de inmunoprecipitación, que se usa para establecer si una proteína dada interactúa físicamente

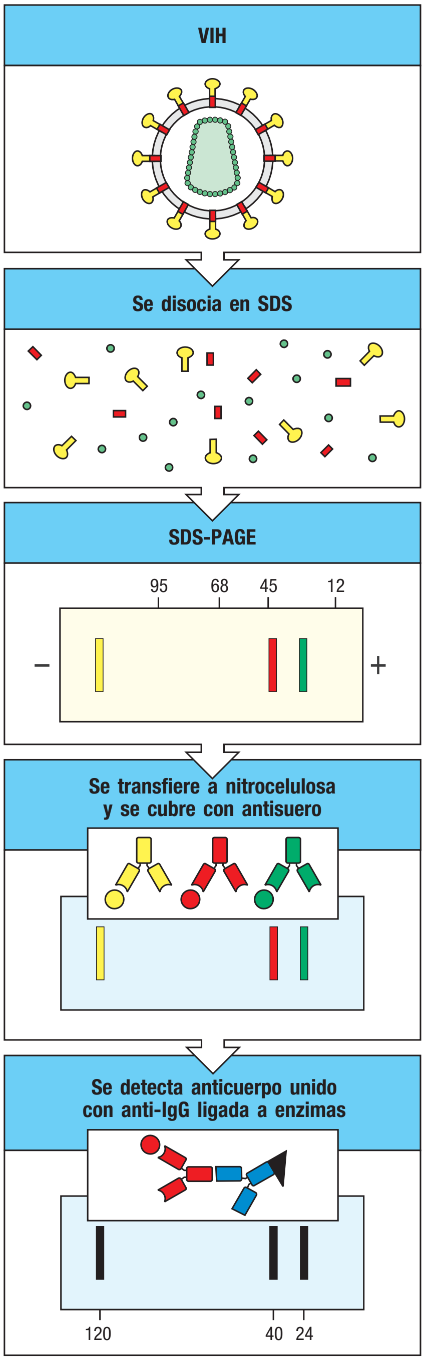

VIH
Se disocia en SDS
SDS-PAGE
95
68
45
12
−
+
Se transfiere a nitrocelulosa y se cubre con antisuero
Se detecta anticuerpo unido con anti-IgG ligada a enzimas
120
40
24

Fig. A-21. La electrotransferencia Western se usa para identificar anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el suero de individuos infectados. El virus se disocia hacia sus proteínas constituyentes con el tratamiento con el detergente SDS, y sus proteínas se separan usando SDS-PAGE. Se efectúa transfección de las proteínas separadas hacia una hoja de nitrocelulosa, y se hacen reaccionar con el suero estudiado. Los anticuerpos séricos contra VIH se unen a las diversas proteínas del VIH, y se detectan con inmunoglobulina antihumana ligada a enzimas, que deposita material teñido a partir de un sustrato incoloro. Esta metodología general detectará cualquier combinación de anticuerpo y antígeno, y se usa ampliamente, aunque el efecto de desnaturalización del SDS significa que la técnica funciona de modo más confiable con anticuerpos que reconocen el antígeno cuando está desnaturalizado.

con otra proteína. Extractos de célula que contienen el complejo de interacción supuesto se inmunoprecipitan primero con anticuerpo contra una de las proteínas. El material identificado con este medio se analiza para buscar otra proteína mediante inmunoelectrotransferencia con un anticuerpo específico.

A-19 El uso de anticuerpos en el aislamiento e identificación de genes y sus productos

Como un primer paso en el aislamiento del gen que codifica una proteína particular, pueden usarse anticuerpos específicos para la proteína para aislar la proteína purificada desde células al usar cromatografía de afinidad (sección A-5). A continuación pueden obtenerse pequeñas cantidades de secuencia de aminoácidos a partir del extremo amino terminal de la proteína, o de fragmentos peptídicos generados por medio de proteólisis. La información en estas secuencias de aminoácidos se usa para construir un grupo de oligonucleótidos sintéticos que corresponden a las secuencias de DNA posibles, que luego se usan como sondas para aislar el gen que codifica la proteína a partir de una biblioteca de secuencias de DNA complementarias a mRNA (una biblioteca de cDNA) o una biblioteca de DNA genómico (una biblioteca de fragmentos de DNA cromosómico).

En un método alternativo para la identificación de gen se usan anticuerpos para identificar el producto proteínico de un gen que se ha introducido en una célula que normalmente no lo expresa. Esta técnica se ha aplicado con mayor frecuencia a la identificación de genes que codifican proteínas de superficie celular. Primero se hace un juego de vectores de expresión que contienen cDNA a partir de una biblioteca de cDNA preparada a partir del mRNA total de un tipo de célula que no expresa la proteína de interés. Los vectores se usan para efectuar transfección de un tipo de célula que normalmente no expresa la proteína de interés, y el vector impulsa la expresión del cDNA que contiene sin integrarlo hacia el DNA de la célula hospedadora. A continuación se aíslan las células que expresan la proteína requerida después de transfección al unirlas a anticuerpos específicos que detectan la presencia de la proteína sobre la superficie celular. El vector que contiene el gen requerido puede recuperarse entonces de estas células (fig. A-22).

Más tarde, los vectores recuperados se introducen en células bacterianas donde se replican con rapidez, y estos vectores amplificados se usan en una segunda ronda de transfección en células de mamífero. Luego de varios ciclos de transfección, aislamiento, y amplificación en bacterias, se escogen colonias únicas de bacterias, y los vectores preparados a partir de cultivos de cada colonia se usan en una transfección final para identificar un vector clonado que aporta el cDNA de interés, que después se aísla y se identifica. Esta metodología se ha usado para aislar muchos genes que codifican moléculas de superficie celular.

La secuencia de aminoácidos completa de la proteína puede deducirse a partir de la secuencia de nucleótido de su cDNA, y esto a menudo proporcionar indicios respecto a la naturaleza de la proteína y sus propiedades biológicas. La secuencia de nucleótido del gen y sus regiones reguladoras pueden determinarse con clonas de DNA genómico. Es posible manipular el gen e introducirlo en célu-

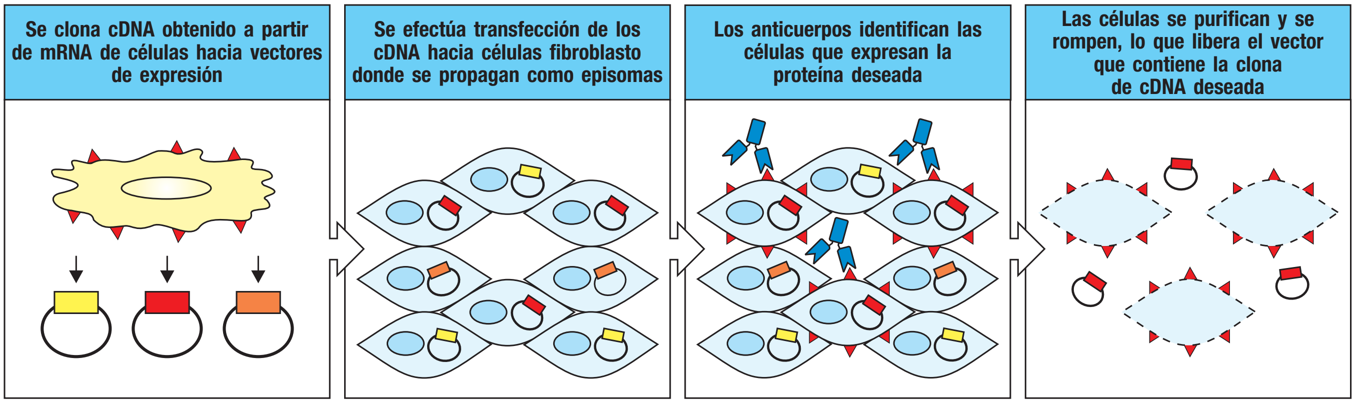

Se clona cDNA obtenido a partir de mRNA de células hacia vectores de expresión
Se efectúa transfección de los cDNA hacia células fibroblasto donde se propagan como episomas
Los anticuerpos identifican las células que expresan la proteína deseada
Las células se purifican y se rompen, lo que libera el vector que contiene la clona de cDNA deseada

Fig. A-22. El gen que codifica una molécula de superficie celular puede aislarse al expresarlo en fibroblastos y detectar su producto proteínico con anticuerpos monoclonales. El mRNA total de una línea celular o de un tejido que expresa la proteína se aísla, se convierte en cDNA, y se clona como cDNA en un vector diseñado para dirigir la expresión del cDNA en fibroblastos. Toda la biblioteca de cDNA se usa para efectuar transfección de fibroblastos en cultivo. Los fibroblastos que han captado cDNA que codifica una proteína de superficie celular expresan la proteína sobre su superficie; pueden aislarse mediante unión a un anticuerpo monoclonal contra esa proteína. El vector que contiene el gen se aísla de las células que expresan el antígeno, y se usa para más rondas de transfección y aislamiento hasta que se obtiene expresión positiva uniforme, lo que asegura que se ha aislado del gen correcto. Entonces, el inserto de cDNA puede secuenciarse para determinar la secuencia de la proteína que codifica, y puede usarse también como la fuente de material para expresión a gran escala de la proteína para análisis de su estructura y función. El método ilustrado se limita a la clonación de genes para proteínas de cadena única (esto es, las codificadas por sólo un gen) que puede expresarse en fibroblastos. Se ha usado para clonar muchos genes de interés inmunológico, como los que codifican CD4.

las mediante transfección para producción a escala más grande y estudios funcionales. Este método se ha usado para identificar a muchas proteínas importantes desde el punto de vista inmunológico, como las glucoproteínas del MHC.

Se aplica el mismo método, pero a la inversa, para identificar el producto proteínico desconocido de un gen clonado. La secuencia de gen se usa para construir péptidos sintéticos de 10 a 20 aminoácidos que son idénticos a parte de la secuencia de proteína deducida, y luego se crean anticuerpos contra estos péptidos al acoplarlos a proteínas transportadoras; los péptidos se comportan como haptenos. Estos anticuerpos contra péptidos a menudo se unen a la proteína natural y, así, pueden usarse para identificar su distribución en células y tejidos, y para tratar de averiguar su función (fig. A-23). Este método para identificar la función de un gen a menudo se llama "genética inversa" dado que trabaja desde gen hacia fenotipo y no desde fenotipo hacia gen, que es el método genético clásico. La gran ventaja de la genética inversa sobre el método clásico es que no requiere un rasgo genético fenotípico detectable para identificar un gen.

Los anticuerpos también pueden usarse para establecer la función de productos génicos. Algunos anticuerpos tienen la capacidad para actuar como antagonistas, cuando la unión del anticuerpo a la molécula imita la unión del ligando natural y activa la función del producto génico. Por ejemplo, se han usado anti-

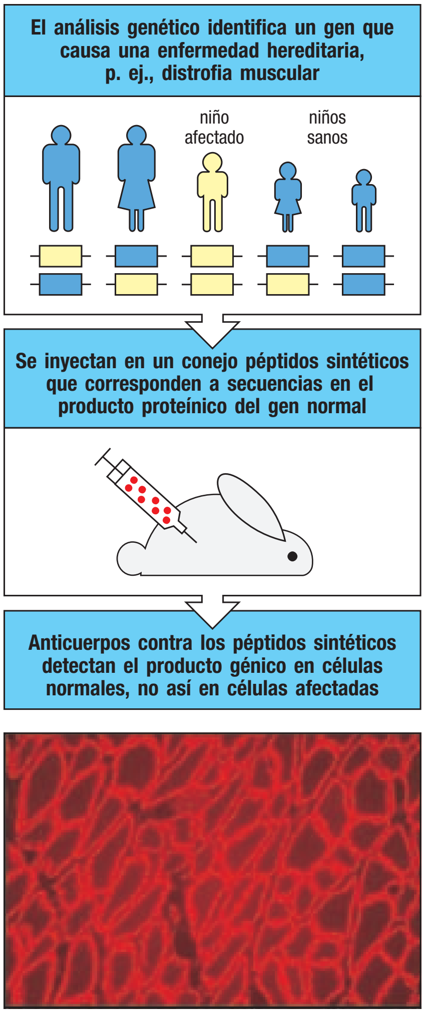

El análisis genético identifica un gen que causa una enfermedad hereditaria, p. ej., distrofia muscular
niño afectado
niños sanos
Se inyectan en un conejo péptidos sintéticos que corresponden a secuencias en el producto proteínico del gen normal
Anticuerpos contra los péptidos sintéticos detectan el producto génico en células normales, no así en células afectadas

Fig. A-23. El uso de anticuerpos para detectar el producto proteínico desconocido de un gen conocido se llama genética inversa. Cuando se aísla el gen del cual depende un trastorno genético, como la distrofia muscular de Duchenne, la secuencia de aminoácidos del producto proteínico desconocido del gen puede deducirse a partir de la secuencia de nucleótidos del gen, y pueden hacerse péptidos sintéticos que representan partes de esta secuencia. Se crean anticuerpos contra estos péptidos y se purifican a partir del antisuero por medio de cromatografía de afinidad sobre una columna de péptido (fig. A-5). Se usa anticuerpo marcado para teñir tejido de individuos que tienen la enfermedad, y de individuos no afectados, para establecer diferencias en cuanto a la presencia, cantidad y distribución del producto génico normal. El producto del gen que codifica distrofina está presente en células de músculo estriado de ratón normal (panel inferior; fluorescencia de color rojo), pero falta en las células de ratón que portan la mutación mdx, el equivalente de la distrofia muscular de Duchenne en el ratón (que no se muestra). Fotografía (× 15) cortesía de H.G.W. Lidov y L. Kunkel.

cuerpos contra la molécula CD3 para estimular células T, lo que reemplaza la interacción del receptor de célula T con MHC:antígenos peptídicos en casos en los cuales se desconoce el antígeno peptídico específico. Por el contrario, los anticuerpos pueden funcionar como antagonistas, al inhibir la unión de ligando natural y, de esta manera, bloquear la función.

Aislamiento de linfocitos

A-20 Aislamiento de linfocitos de sangre periférica con técnica de centrifugación por gradiente de densidad

El primer paso en el estudio de linfocitos es aislarlos de modo que su conducta se pueda analizar *in vitro*. Los linfocitos humanos pueden aislarse con mayor facilidad de sangre periférica por medio de centrifugación de densidad en un gradiente de paso que consta de una mezcla del polímero de carbohidrato Ficoll y el compuesto denso que contiene yodo, metrizamida. Esto da una población de células mononucleares en la interfaz de la cual se han eliminado los eritrocitos y casi todos los leucocitos polimorfonucleares o granulocitos (fig. A-24). La población resultante, llamada **células mononucleares de sangre periférica (PBMC)**, consta principalmente de linfocitos y monocitos. Si bien esta población está fácilmente accesible, no necesariamente es representativa del sistema linfoide, y sólo es posible aislar linfocitos que circulan en la sangre.

Una población de células particular puede aislarse de una mezcla o cultivo mediante unión a superficies plásticas cubiertas con anticuerpo, una técnica conocida como ***rotación***, o al eliminar células no deseadas por medio de tratamiento con anticuerpo específico y complemento para destruirlas. Las células también se pueden pasar por columnas de lana metálica cubierta de nailon, cubierta con anticuerpos para efectuar extracción diferencial de diferentes poblaciones. Esta técnica extiende la cromatografía de afinidad a células, y ahora es un método muy empleado para separar células. Todas estas técnicas también pueden usarse como un paso previo a la purificación, antes de clasificar poblaciones muy purificadas mediante FACS (sección A-22).

A-21 Aislamiento de linfocitos a partir de tejidos que no son sangre

En animales de experimentación, y ocasionalmente en seres humanos, los linfocitos se aíslan a partir de órganos linfoides, como el bazo, timo, médula ósea, ganglios linfáticos, o tejidos linfoides relacionados con mucosas, y con mayor frecuencia las amígdalas palatinas en seres humanos (fig. 11-5). Una población especializada de linfocitos reside en epitelios de superficie; estas células se aíslan al fraccionar la capa epitelial después de que se desprende de la membrana basal. Por último, en situaciones en las cuales las respuestas inmunitarias locales son

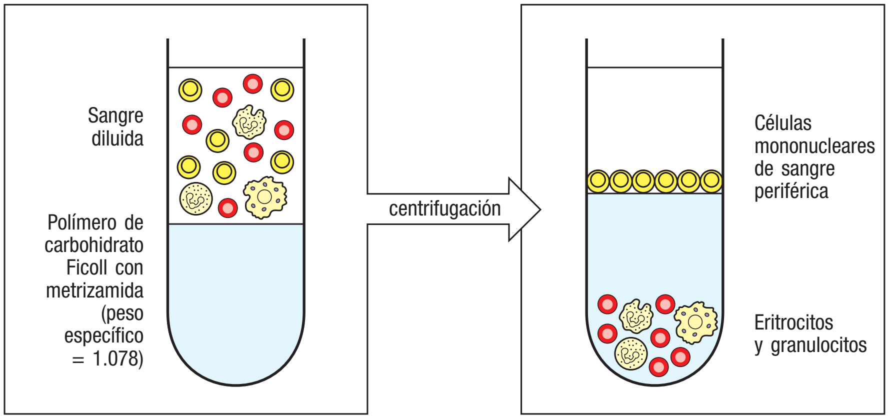

Sangre diluida
Polímero de carbohidrato Ficoll con metrizamida (peso específico = 1.078)
centrifugación
Células mononucleares de sangre periférica
Eritrocitos y granulocitos

Fig. A-24. Las células mononucleares de sangre periférica pueden aislarse de la sangre entera con técnica de centrifugación por gradiente de densidad. Se coloca una capa de sangre anticoagulada diluida (panel izquierdo) sobre una mezcla del polímero de carbohidrato de Ficoll y se centrifuga. Los eritrocitos y los leucocitos polimorfonucleares o granulocitos son más densos, y se centrifugan a través del polímero, mientras que las células mononucleares que constan de linfocitos junto con algunos monocitos y forman una banda sobre él se pueden aislar en la interfaz (panel derecho).

prominentes, es posible aislar linfocitos a partir del sitio de la respuesta misma. Por ejemplo, para estudiar la reacción autoimmunitaria de la cual se cree que depende la artritis reumatoide, una respuesta inflamatoria en articulaciones, se aíslan linfocitos del líquido que se aspira del espacio articular inflamado.

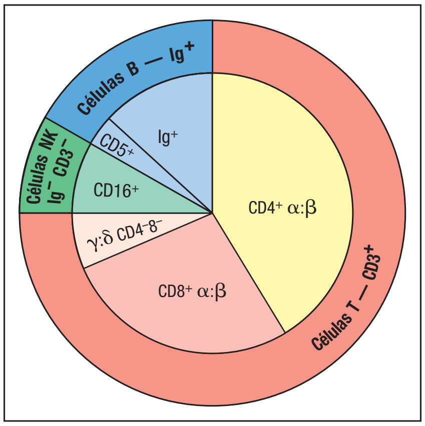


Fig. A-25. Distribución de subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica de seres humanos. Como se muestra en el exterior del círculo, los linfocitos pueden dividirse en células T que portan receptores de célula T (detectados con anticuerpos contra CD3), células B que portan receptores de inmunoglobulina (detectados con anticuerpos contra inmunoglobulina), y células nulas, incluso los linfocitos citolíticos (NK), que no se marcan con ninguno de los dos. Dentro se muestran divisiones adicionales de las poblaciones de células T y B. Al usar anticuerpos contra CD4 y contra CD8, las células T $\alpha{:}\beta$ pueden subdividirse en dos poblaciones, mientras que las células T $\gamma{:}\delta$ se identifican con anticuerpos contra el receptor de célula T $\gamma{:}\delta$ y principalmente carecen de CR4 y CD8. Una población minoritaria de células B expresa CD5 sobre su superficie (sección 7-28).

A-22 Citometría de flujo y análisis FACS

Los linfocitos en reposo tienen un aspecto engañosamente uniforme; todos son pequeñas células redondas con núcleo denso y poco citoplasma (fig. 1-6). Como quiera que sea, estas células comprende muchas subpoblaciones funcionales, que por lo general se identifican y distinguen una de otra con base en su expresión diferencial de proteínas de superficie celular, que pueden detectarse al usar anticuerpos específicos (fig. A-25). Por ejemplo, los linfocitos B y T se identifican de manera inequívoca y se separan uno de otro por anticuerpos contra las regiones constantes de los receptores de antígeno de células B y T. Las células T se subdividen con base en la expresión de las proteínas correceptoras CD4 y CD8.

Un recurso inmensamente poderoso para definir y enumerar linfocitos es el citómetro de flujo, que detecta y recuenta células individuales que pasan en un chorro a través de un haz láser. Un citómetro de flujo equipado para separar las células identificadas se llama un **clasificador de células activado por fluorescencia (FACS)**. Estos instrumentos se usan para estudiar las propiedades de subgrupos de células identificados al usar anticuerpos monoclonales contra proteínas de superficie celular. Células individuales dentro de una población mixta primero se marcan con anticuerpos monoclonales específicos marcados con colorantes fluorescentes, o mediante anticuerpos específicos seguidos por anticuerpos marcados contra inmunoglobulinas. A continuación, se fuerza el paso de la mezcla de células marcadas, con un volumen mucho mayor de solución salina, a través de una boquilla, lo que crea un chorro fino de líquido que contiene células individuales a intervalos. A medida que cada célula pasa a través de un haz láser, dispersa la luz láser, y las moléculas de colorante unidas a la célula se excitarán y emitirán fluorescencia. Tubos fotomultiplicadores sensibles detectan tanto la luz dispersa, que proporciona información sobre el tamaño y la granularidad de las células, como las emisiones de fluorescencia, que dan información acerca de la unión de los anticuerpos monoclonales marcados y, por tanto, respecto a la expresión de proteínas de superficie celular por cada célula (fig. A-26).

En el clasificador de células, las señales transmitidas de regreso a la computadora se usan para generar una carga eléctrica, que se pasa desde la boquilla a través del chorro de líquido en el momento preciso en el que el chorro se fragmenta en gotitas, cada una de las cuales contiene no más de una célula; a continuación se puede efectuar deflexión de las gotitas que contienen una carga, desde el chorro principal de gotitas conforme pasan entre placas de carga opuesta, de modo que las gotitas con carga positiva son atraídas hacia la placa con carga negativa, y viceversa. De esta manera, subpoblaciones específicas de células, distinguidas por la unión del anticuerpo marcado, pueden purificarse a partir de una población mixta de células. De modo alternativo, para disminuir una población de células, puede usarse el mismo fluorocromo para marcar diferentes anticuerpos dirigidos a proteínas marcadoras expresadas por los diversos tipos de célula no deseados. El clasificador de células puede usarse para dirigir células marcadas hacia un conducto de desecho, con retención de sólo las células no marcadas.

Cuando las células se marcan con un anticuerpo fluorescente único, los datos que provienen de un citómetro de flujo por lo general se despliegan en forma de un histograma de intensidad de fluorescencia en contraposición con los números de células. Si se usan dos o más anticuerpos, cada uno acoplado a distintos colorantes que emiten fluorescencia, los datos se despliegan con mayor frecuencia en forma de un diagrama de dispersión bidimensional, o como un diagrama de contorno, donde la fluorescencia de un anticuerpo marcado con colorante se grafica contra la de un segundo; el resultado es que una población de células marcada con un anticuerpo puede subdividirse por su marcado con el segundo anticuerpo (fig. A-26). Al examinar grandes números de células, la citometría de flujo puede proporcionar datos cuantitativos acerca del porcentaje de células que portan diferentes moléculas, como inmunoglobulina de superficie, que caracteriza a las células B, las moléculas relacionadas con el receptor de célula T conocidas como CD3, y las proteínas correceptoras CD4 y CD8 que distinguen a los principales subgrupos de células T. De igual manera, el análisis FACS ha sido decisivo para definir etapas en el desarrollo de células B y T. A medida que la potencia de la tecnología FACS ha

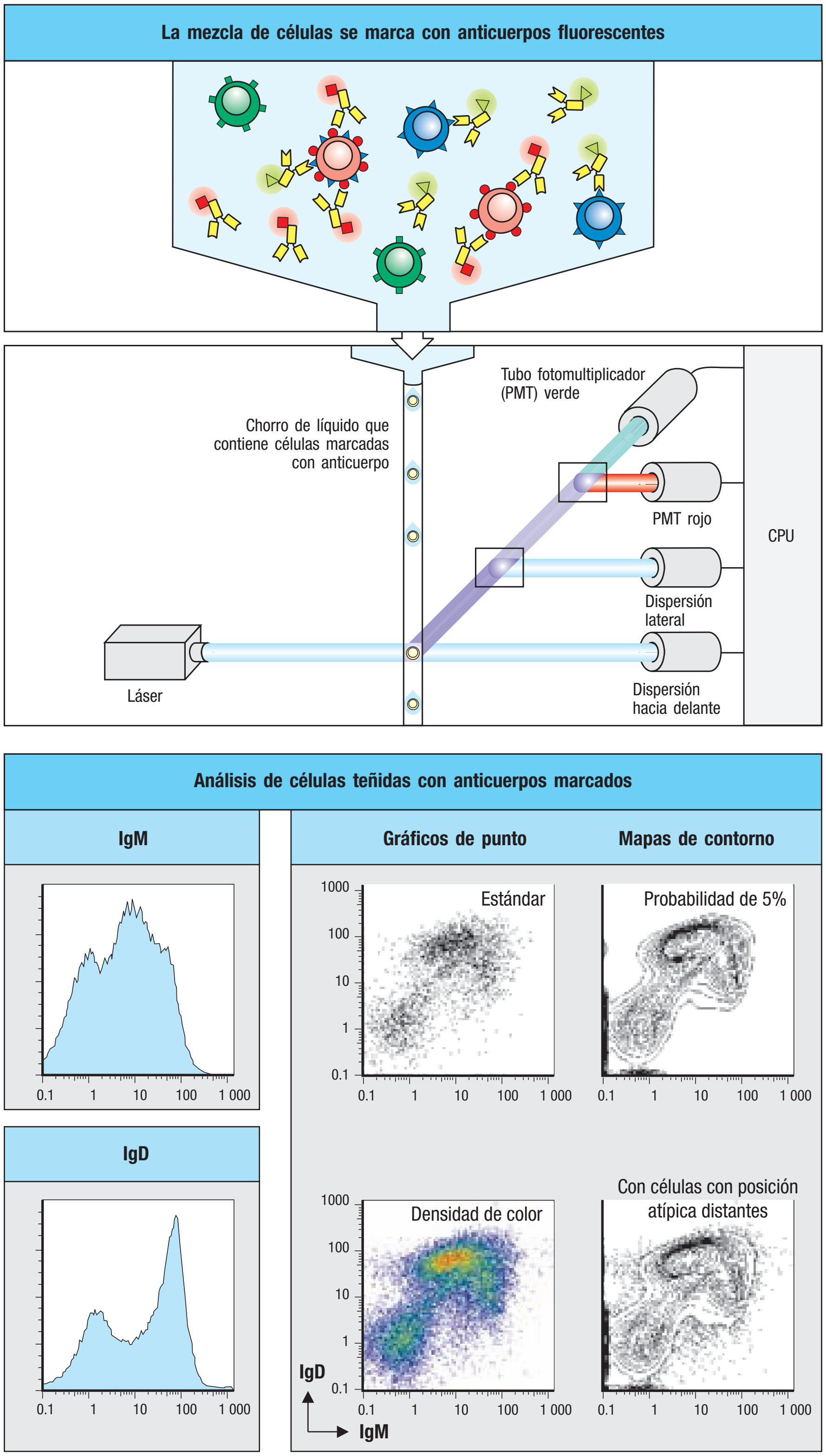

La mezcla de células se marca con anticuerpos fluorescentes
Tubo fotomultiplicador (PMT) verde
Chorro de líquido que contiene células marcadas con anticuerpo
PMT rojo
CPU
Dispersión lateral
Láser
Dispersión hacia delante
Análisis de células teñidas con anticuerpos marcados
IgM
Gráficos de punto
Mapas de contorno
Estándar
Probabilidad de 5%
IgD
Densidad de color
Con células con posición atípica distantes
0.1
1
10
100
1 000
1000
IgD
IgM

Fig. A-26. FACS™ permite identificar células individuales por sus antígenos de superficie celular, y clasificarlas. Las células que se van a analizar por medio de citometría de flujo primero se marcan con colorantes fluorescentes (panel superior). En el marcado directo se usan anticuerpos acoplados a colorantes específicos para antígenos de superficie celular (como se muestra aquí), mientras que en el marcado indirecto se usa una inmunoglobulina acoplada a colorante para detectar el anticuerpo unido a células no marcadas. Se fuerza el paso de las células a través de una boquilla en un chorro de una sola célula que pasa a través de un haz láser (segundo panel). Tubos fotomultiplicadores (PMT) detectan la dispersión de la luz, que es un signo del tamaño y la granularidad de las células, y emisiones desde los diferentes colorantes fluorescentes. Esta información se analiza con computadora (CPU). Al examinar muchas células de esta manera, se puede contar el número de células con un grupo de características específico, y medir las cifras de expresión de diversas moléculas extracelulares. La parte inferior de la figura muestra cómo pueden representarse estos datos, usando la expresión de dos inmunoglobulinas de superficie, IgM e IgD, en una muestra de células B de bazo de ratón. Las dos inmunoglobulinas se han marcado con diferentes colorantes. Cuando se va a analizar la expresión de sólo un tipo de molécula (IgM o IgD), los datos por lo general se despliegan como un histograma, como se muestra en los paneles de la izquierda. Los histogramas despliegan la distribución de células que expresan un parámetro medido único (p. ej., tamaño, granularidad, intensidad de fluorescencia). Cuando se miden dos o más parámetros para cada célula (IgM e IgD), pueden usarse diversos tipos de gráficos de dos colores para desplegar los datos (panel derecho). Los cuatro gráficos representan los mismos datos. El eje horizontal representa la intensidad de fluorescencia de IgM, y el eje vertical la intensidad de fluorescencia de IgD. Los gráficos de dos colores proporcionan más información que los histogramas; permiten reconocer, por ejemplo, células que son "brillantes" para ambos colores, "apagadas" para uno y brillantes para el otro, apagadas para ambos, negativas para ambos, y así sucesivamente. Por ejemplo, la agrupación de puntos en las porciones inferiores izquierdas extremas de los gráficos representa células que no expresan una u otra inmunoglobulina, y son en su mayor parte células T. El gráfico de puntos estándar (arriba a la izquierda) coloca un punto único para cada célula cuya fluorescencia se mide. Es bueno para seleccionar células que yacen fuera de los grupos principales pero que tienden a saturarse en áreas que contienen un número grande de células del mismo tipo. Un segundo medio de representar estos datos es el gráfico de puntos a color (abajo a la izquierda), en el que se usa densidad de color para indicar áreas de densidad alta. Un gráfico de contorno (parte superior derecha) dibuja contornos de "probabilidad" de 5%, y 5% de las células que yacen entre cada contorno proporciona la mejor visualización monocromática de regiones de intensidad alta y baja. El gráfico de la parte inferior derecha es un mapa de contorno de probabilidad de 5% que también muestra como puntos células con posición atípica distantes.

crecido, pueden usarse progresivamente más anticuerpos marcados con distintos colorantes fluorescentes. En la actualidad, los aparatos muy potentes pueden manejar a tres, cuatro e incluso cinco análisis de color. El análisis FACS se ha aplicado a una amplia gama de problemas en inmunología; de hecho, tuvo una participación vital en la identificación temprana del sida como una enfermedad en la cual las células T que portan CD4 se agotan de modo selectivo (cap. 12).

A-23 Aislamiento de linfocitos usando cuentas magnéticas cubiertas con anticuerpos

Aunque el FACS es excelente para aislar pequeños números de células en forma pura, cuando deben prepararse con rapidez grandes números de linfocitos, son preferibles los medios mecánicos para separar células. Una manera potente y eficiente de aislar poblaciones de linfocitos es acoplar cuentas paramagnéticas con anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas de superficie celular distintivas. Estas cuentas cubiertas con anticuerpo se mezclan con las células que se van a separar, y se corren a través de una columna que contiene material que atrae de las cuentas paramagnéticas cuando la columna se coloca en un campo magnético fuerte. Se retienen las células que se unen a los anticuerpos marcados con cuentas paramagnéticas; las que carecen de la molécula de superficie apropiada se pueden eliminar por lavado (fig. A-27). Las células unidas se seleccionan de modo positivo para expresión de la molécula de superficie celular particular, mientras que las células no unidas se seleccionan de manera negativa con base en su ausencia.

A-24 Aislamiento de líneas de células T homogéneas

El análisis de especificidad y función efectora en células T depende mucho del estudio de poblaciones monoclonales de linfocitos T. Éstos pueden obtenerse de cuatro modos. En primer lugar, al igual que para los hibridomas de células B (sección A-12), las células T normales que proliferan en respuesta a antígeno específico pueden fusionarse con líneas de linfoma de células T malignas para generar **híbridos de células T**. Los híbridos expresan el receptor de la célula T normal, pero proliferan por tiempo indefinido debido al estado canceroso del linfoma padre. Los híbridos de células T se pueden clonar para dar una población de células, todas las cuales tienen el mismo receptor de célula T. Cuando son estimuladas por su antígeno específico, estas células liberan citocinas, como la interleucina-2 (IL-2), que es el factor de crecimiento de células T; la producción de citocinas se usa como ensayo para valorar la especificidad de antígeno del híbrido de células T.

Los híbridos de células T son excelentes recursos para el análisis de especificidad de células T, porque crecen con facilidad en cultivo en suspensión. Sin embargo, no pueden usarse para analizar la regulación de proliferación de células T específicas en respuesta a antígeno porque se están dividiendo continuamente. Los híbridos de células T tampoco pueden transferirse hacia un animal para análisis de función *in vivo* porque darían lugar a tumores. El análisis funcional de las células de híbridas también se dificulta por el hecho de que la célula maligna asociada afecta su conducta en dichos análisis. Por consiguiente, la regulación de crecimiento de célula T y las funciones efectoras de células T deben estudiarse usando **clonas de células T**. Éstas son líneas de células clonales de un solo tipo de

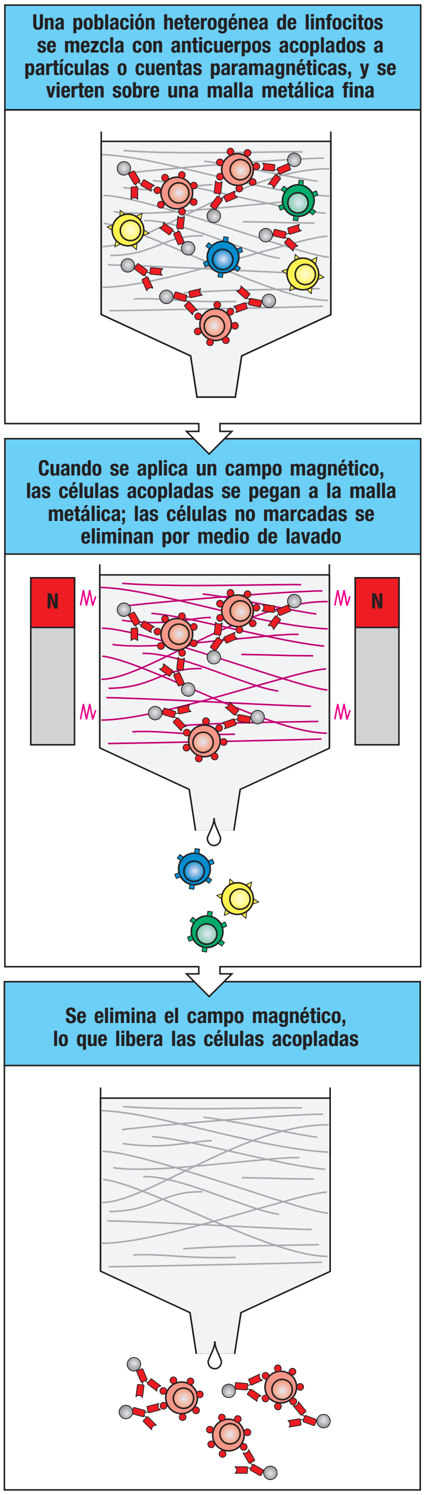

Una población heterogénea de linfocitos se mezcla con anticuerpos acoplados a partículas o cuentas paramagnéticas, y se vierten sobre una malla metálica fina
Cuando se aplica un campo magnético, las células acopladas se pegan a la malla metálica; las células no marcadas se eliminan por medio de lavado
N
N
Se elimina el campo magnético, lo que libera las células acopladas

Fig. A-27. Subpoblaciones de linfocitos pueden separarse físicamente al usar anticuerpos acoplados a partículas o cuentas paramagnéticas. Un anticuerpo monoclonal de ratón específico para una molécula de superficie celular particular se acopla a partículas o cuentas paramagnéticas. Se mezcla con una población heterogénea de linfocitos y se vierte sobre una malla metálica muy fina en una columna. Se aplica un campo magnético de modo que las células unidas a anticuerpo se adhieran a la malla metálica, mientras las células que no se han unido a anticuerpo se eliminan con lavado; se dice que estas células están seleccionadas de manera negativa para la falta de la molécula en cuestión. Las células unidas se liberan al eliminar el campo magnético; se dice que están seleccionadas de modo positivo para la presencia del antígeno reconocido por el anticuerpo.

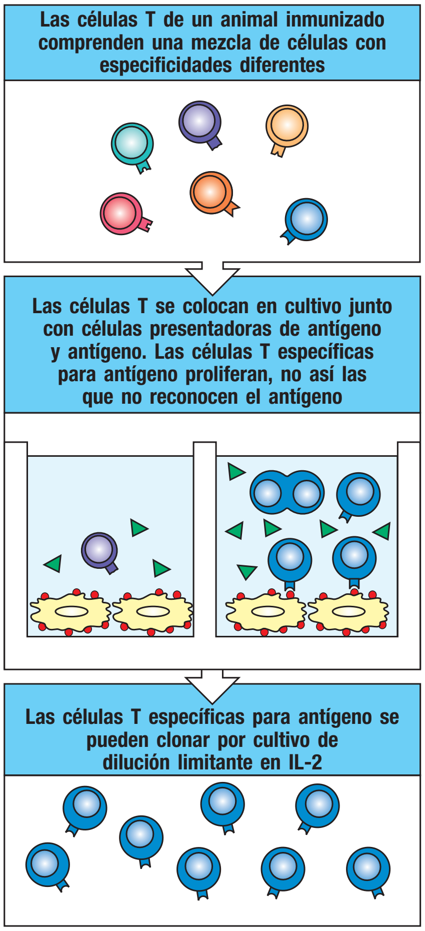

Las células T de un animal inmunizado comprenden una mezcla de células con especificidades diferentes
Las células T se colocan en cultivo junto con células presentadoras de antígeno y antígeno. Las células T específicas para antígeno proliferan, no así las que no reconocen el antígeno
Las células T específicas para antígeno se pueden clonar por cultivo de dilución limitante en IL-2

Fig. A-28. Producción de líneas de células T clonadas. Las células T de un donador inmune, que comprenden una mezcla de células con diferentes especificidades, se activan con antígeno y células presentadoras de antígeno. Las células individuales que muestran respuesta se cultivan mediante dilución limitante en el factor de crecimiento de células T IL-2, que estimula de manera selectiva a las células que están mostrando respuesta para que proliferen. A partir de estas células individuales, se identifican líneas clonadas específicas para antígeno, y se pueden propagar en cultivo con antígeno, células presentadoras de antígeno, e IL-2.

célula T con especificidad para antígeno y que se derivan de cultivos heterogéneos de células T, llamadas **líneas de células T**, cuya proliferación depende de la reestimulación periódica con antígeno específico y, a menudo, de la adición de factores de proliferación de células T (fig. A-28). Las clonas de células T también requieren reestimulación periódica con antígeno, y la proliferación es más lenta que la de híbridos de células T, pero como ésta depende de reconocimiento de antígeno específico, mantienen especificidad para antígeno, que a menudo se pierde en híbridos de células T. Las líneas de células T clonadas pueden utilizarse para estudios de función efectora *in vitro* e *in vivo*. Además, la proliferación de células T, un aspecto crucial de la selección clonal, sólo puede identificarse en líneas de células T clonadas, donde la proliferación depende del reconocimiento de antígenos. Así, ambos tipos de línea de células T monoclonal tiene aplicaciones valiosas en estudios experimentales.

Los estudios de células T de seres humanos se han fundamentado en su mayor parte en clonas de linfocitos T porque no se ha identificado una pareja de fusión idónea para hacer híbridos de estas células. Empero, una línea de linfoma de células T humanas, llamada Jurkat, se ha investigado en forma extensa porque secreta IL-2 cuando su receptor de antígeno está enlazado de manera cruzada con anticuerpos monoclonales contra el receptor. Este análisis simple ha proporcionado gran información acerca de transducción de señal en células T. Una de las características más interesantes de la línea celular Jurkat, compartida con híbridos de células T, es que deja de proliferar cuando su receptor de antígeno forma enlaces cruzados. Esto ha permitido que mutantes que carecen del receptor o que tienen defectos de las vías de transducción de señal se seleccionen simplemente al cultivar las células con anticuerpos contra el receptor y seleccionar las que siguen proliferando. De este modo, los tumores de células T, los híbridos de células T, y las líneas de células T clonadas tienen aplicaciones útiles en inmunología experimental.

Por último, las células T primarias de cualquier fuente pueden aislarse como células específicas para antígeno, únicas, al limitar la dilución más que al establecer primero una población mixta de células T en cultivos como una línea de linfocitos T, y luego derivar subpoblaciones clonales. Durante la proliferación de líneas de células T, clonas de particulares de las mismas pueden llegar a dominar los cultivos y dar una falsa imagen del número y las especificidades en la muestra original. La clonación directa de células T primarias evita este artefacto.

Caracterización de especificidad, frecuencia y función del linfocito

Las células B son relativamente fáciles de identificar dado que sólo tienen una función: la producción de anticuerpos. Las células T son más difíciles de identificar porque hay varias clases con diferentes funciones. También es más difícil desde el punto de vista técnico estudiar los receptores de células T unidos a membrana que a los anticuerpos secretados en grandes cantidades por células B. Todos los métodos en esta parte del apéndice pueden usarse para células T. Algunos también se utilizan para detectar y contar linfocitos B.

En muchas ocasiones es importante conocer la frecuencia de linfocitos específicos para antígeno, en especial células T, para medir la eficiencia con la cual un individuo responde a un antígeno particular, por ejemplo, el grado al cual se ha establecido memoria inmunitaria específica. Existen varios métodos para hacer esto, ya sea al detectar las células de manera directa por medio de la especificidad de su receptor, o al detectar activación de las células para proporcionar alguna función particular, como secreción de citocinas, o citotoxicidad.

La primera técnica de este tipo en establecerse fue el cultivo de dilución limitante (sección A-25), en el cual la frecuencia de células T o B específicas que muestran respuesta a un antígeno particular podría estimarse al colocar las células en 96 placas con recipientes, a diluciones crecientes, y medir el número de recipientes en los cuales no hubo respuesta. No obstante, en este tipo de valoración resulta demasiado laborioso y no proporciona información detallada acerca del fenotipo de las células que muestran respuesta y para comparar respuestas de diferentes subpoblaciones de células.

A partir de una variante del método ELISA de captación de antígeno (sección A-6) se ha creado un análisis más simple para medir las respuestas de poblaciones de células T, llamado valoración ELISPOT (sección A-26). Valora células T con base en la producción de citocina. En el análisis ELISPOT, la citocina secretada por células T activadas individuales se inmoviliza como manchas separadas en una placa de plástico, que se cuentan para dar el número de células T activadas. La valoración ELISPOT adolece de muchos de los mismos problemas que la valoración de dilución limitante, porque proporciona información acerca de la naturaleza de las células activadas, y puede ser difícil determinar si células individuales tienen la capacidad para secretar mezclas de citocinas. En consecuencia, fue importante crear análisis que pudieran hacer estas mediciones en células únicas. Las mediciones basadas en citometría de flujo (sección A-22) proporcionaron la respuesta, con el desarrollo de métodos para detectar citocinas marcadas con fluorescencia dentro de células T activadas. La desventaja de la tinción de citocinas intracelulares (sección A-27) fue la necesidad de destruir las células T y permeabilizarlas con detergentes para permitir la detección de citocinas. Esto llevó a la técnica más compleja de captar citocinas marcadas secretadas sobre la superficie de las células T vivas (sección A-27).

Por último, los métodos para detectar de modo directo células T con base en la especificidad de su receptor, al usar tetrámeros marcados con fluorocromo de complejos de MHC:péptido específicos (sección A-28) han revolucionado el estudio de las respuestas de célula T de una manera similar al uso de anticuerpos monoclonales.

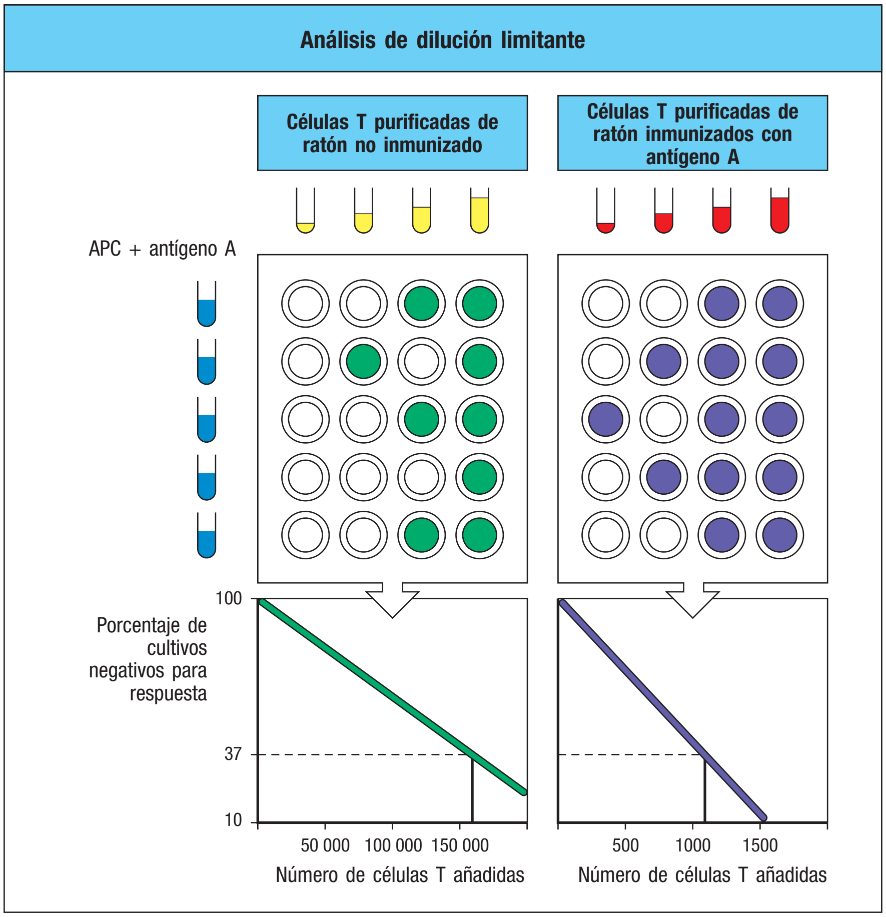
A-25 Cultivo de dilución limitante

La respuesta de una población de linfocitos es una medida de la respuesta general, pero la frecuencia de linfocitos que tiene la capacidad para mostrar respuesta a un antígeno dado sólo se puede determinar mediante **cultivo de dilución limitante**. En esta valoración se hace uso de la distribución de Poisson, una función estadística que describe de qué modo los objetos se distribuyen al azar. Por ejemplo, cuando una muestra heterogénea de células T se distribuye por igual en una serie de recipientes para cultivo, algunas de dichos recipientes no recibirán células T específicas para un antígeno dado, algunos recibirán una célula T específica, algunas dos, y así sucesivamente. Las células T en los recipientes se activan con antígeno específico, células presentadoras de antígeno, y factores de crecimiento. Después de permitir que transcurran varios días para su crecimiento y diferenciación, las células en cada recipiente se prueban en lo que se refiere a la respuesta a antígeno, como liberación de citocina y la capacidad para destruir células específicas (fig. A-29). El análisis se replica con diferentes números de células T en las muestras. El logaritmo de la proporción de recipientes en los cuales no hay respuesta se grafica contra el número de células inicialmente añadidas a cada recipiente. Si las células de un tipo, por lo común células T específicas para antígeno debido a su rareza, son el único factor limitante para obtener una respuesta, se obtiene una línea recta. Con base en la distribución de Poisson, se sabe que en promedio hay una célula específica para antígeno por recipiente cuando la proporción de células negativas es de 37%. Así, la frecuencia de células específicas para antígeno en la población es igual al recíproco del número de células añadidas a cada recipiente cuando 37% de los recipientes es negativo. Después del cebado, hay un considerable incremento de la frecuencia de células específicas, lo que refleja la proliferación de células específicas para antígeno estimulada por antígeno. La valoración de dilución limitante también puede usarse para medir la frecuencia de células B que pueden sintetizar anticuerpos contra un antígeno dado.

A-26 Análisis ELISPOT

Es una modificación del análisis ELISA de captación de antígeno (sección A-6), y un recurso poderoso para medir la frecuencia de respuestas de células T. Se estimulan poblaciones de células T con el antígeno de interés, y después se permite que

Fig. A-29. La frecuencia de linfocitos específicos puede conocerse con análisis de dilución limitante. Números variables de células linfoides provenientes de ratones normales o inmunizados se añaden a recipientes de cultivo individuales y se estimulan con antígeno y con células presentadoras de antígeno (APC) o con mitógeno policlonal, y se añaden factores de crecimiento. Tras varios días, se realizan pruebas en los recipientes en busca de respuesta específica a antígeno, como muerte de las células estudiadas, por citotoxicidad. Cada recipiente que inicialmente contuvo una célula T específica hará una respuesta a este blanco, y a partir de la distribución de Poisson es posible determinar que cuando 37% de los recipientes es negativo, cada recipiente contuvo, en promedio, una célula T específica al principio del cultivo. En el ejemplo mostrado, para el ratón inmunizado 37% de los recipientes fue negativo cuando se añadieron 160 000 células T a cada recipiente; así, la frecuencia de células T específicas para antígeno es de 1 en 160 000. Cuando se inmuniza al ratón, 37% de los recipientes es negativo cuando sólo se han añadido 1 100 células T; por tanto, la frecuencia de células T específicas luego de inmunización es de 1 en 1 100, un aumento de células con capacidad de respuesta de 150 veces.


Análisis de dilución limitante
Células T purificadas de ratón no inmunizado
Células T purificadas de ratón inmunizados con antígeno A
APC + antígeno A
100
Porcentaje de cultivos negativos para respuesta
37
10
50 000
100 000
150 000
Número de células T añadidas
500
1000
1500
Número de células T añadidas

se asienten sobre una placa de plástico cubierta con anticuerpos contra la citocina que se va a estudiar (fig. A-30). Si una célula T activada está secretando esa citocina, es captada por el anticuerpo sobre la placa de plástico. Luego de un periodo, las células se eliminan, y se añade a la placa un segundo anticuerpo contra la citocina para revelar un círculo de citocina unida que rodea la posición de cada célula T activada; al contar cada mancha, y conocer el número de células T originalmente añadido a la placas, es posible hacer un cálculo simple de la frecuencia de células T que secretan esa citocina particular, lo que da su nombre al análisis ELISPOT. Este último también puede usarse para detectar secreción de anticuerpo específico por células B, en este caso al usar superficies cubiertas con antígeno para atrapar anticuerpos marcados, específicos y contra inmunoglobulinas, para detectar el anticuerpo unido.

A-27 Identificación de subgrupos funcionales de células T por medio de tinción para citocinas

Un problema con la detección de producción de citocina en el ámbito de una sola célula es que las células T secretan citocinas hacia el medio circundante, y se pierde cualquier relación con la célula de la cual provienen. Se han ideado dos métodos para permitir determinar el perfil de citocina producida por células individuales. El primero, la **tinción de citocina intracelular** (fig. A-31), se fundamenta en el uso de venenos metabólicos que inhiben la exportación de proteínas desde las células. De esta manera, la citocina se acumula dentro del retículo endoplásmico y la red vesicular de las células. Si las células después se fijan y se hacen permeables mediante el uso de detergentes suaves, los anticuerpos pueden tener acceso a estos compartimientos intracelulares, y detectar la citocina. Las células T se pueden teñir para otros marcadores de modo simultáneo y, así, puede obtenerse con facilidad la frecuencia de células T CD4 CD25$^+$ productoras de IL-10, por ejemplo.

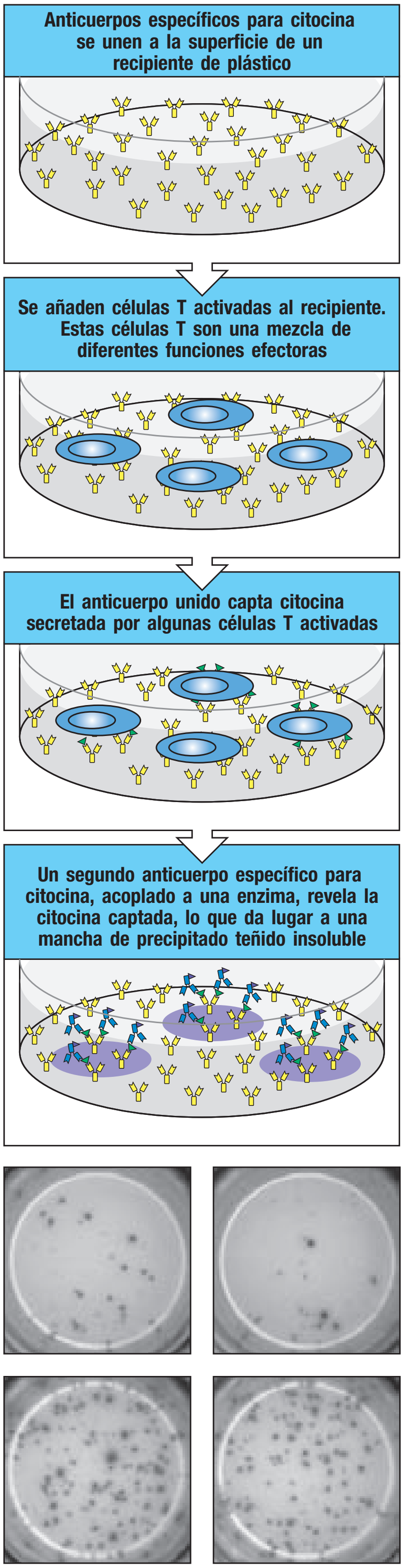

Anticuerpos específicos para citocina se unen a la superficie de un recipiente de plástico
Se añaden células T activadas al recipiente. Estas células T son una mezcla de diferentes funciones efectoras
El anticuerpo unido capta citocina secretada por algunas células T activadas
Un segundo anticuerpo específico para citocina, acoplado a una enzima, revela la citocina captada, lo que da lugar a una mancha de precipitado teñido insoluble

Fig. A-30. Puede conocerse la frecuencia de células T secretoras de citocinas por medio de ELISPOT. Este análisis es una variante de la prueba ELISA, en la cual se usan anticuerpos unidos a una superficie de plástico para captar citocinas secretadas por células T individuales. Por lo general, los anticuerpos específicos para citocina se unen a la superficie de un recipiente de plástico para cultivo de tejidos y se eliminan los anticuerpos no unidos (panel superior). A continuación se añaden al recipiente de células T activadas, y se asientan sobre la superficie cubierta con anticuerpos (segundo panel). Si una célula T está secretando la citocina apropiada, será captada por las moléculas de anticuerpo sobre la placa que rodean a la célula T (tercer panel). Después de un tiempo se eliminan las células T, y la presencia de la citocina específica se detecta usando un segundo anticuerpo marcado con enzima específica para la misma citocina. Donde se une éste, puede formarse un producto de reacción teñido (cuarto panel). Cada célula T que originalmente secretó citocina da lugar a una mancha de color única, de ahí el nombre del análisis. En el último panel se muestran los resultados de un análisis ELISPOT de ese tipo para células T que secretan IFN-γ en respuesta a diferentes estímulos. En este ejemplo, células T de un receptor de trasplante de células progenitoras se trataron con un péptido control (dos paneles superiores) o un péptido de citomegalovirus (dos paneles inferiores). Puede observarse mayor número de manchas de los dos paneles inferiores, lo que indica con claridad que las células T del paciente tienen la capacidad para mostrar respuesta al péptido vírico y producir IFN-γ. Fotografías cortesía de S. Nowack.

Un segundo método, que tiene la ventaja de que durante el proceso no se destruye a las células que se están analizando, se llama **captación de citocina**. En esta técnica se usan anticuerpos híbridos, en los cuales los dos pares de cadena pesada y ligera de diferentes anticuerpos se combinan para dar una molécula de anticuerpo mixta en la cual los dos sitios de unión a antígeno reconocen diferentes ligandos (fig. A-32). En los anticuerpos biespecíficos usados para detectar la producción de citocina, uno de los sitios de unión a antígeno es específico para un marcador de superficie de células T, mientras que el otro es específico para la citocina en cuestión. El anticuerpo biespecífico se une a las células T por medio del sitio de unión para el marcador de superficie celular, lo que deja libre el sitio de unión a citocina. Si esa célula está secretando la citocina particular, es captada por el anticuerpo antes de que se difunda desde la superficie de la célula. Entonces puede detectarse al añadir a las células un segundo anticuerpo marcado con fluorocromo específico para la citocina.

A-28 Identificación de especificidad de receptor de célula T usando tetrámeros de MHC:péptido

Durante muchos años, los inmunólogos no tuvieron la capacidad para identificar células T específicas para antígeno de manera directa mediante su especificidad de receptor. No se podían usar antígenos extraños en forma directa para identificar células T, porque a diferencia de las células B, no reconocen antígeno solo sino más bien los complejos de fragmentos peptídicos de antígeno unidos a moléculas del MHC propias. Más aún, la afinidad de interacción entre el receptor de célula T y el complejo de MHC:péptido fue en la práctica tan baja, que los intentos por marcar células T con sus complejos de MHC:péptido específicos fracasaban de manera sistemática. El avance sensacional en el marcado de células T específicas para antígeno provino con la idea de hacer multímeros del complejo de MHC:péptido, de modo que se aumentara la avidez de la interacción.

Los péptidos se pueden combinar con biotina usando la enzima bacteriana BirA, que reconoce una secuencia de aminoácidos específica. Las moléculas del MHC recombinantes que contienen esta secuencia se usan para hacer complejos de MHC:péptido que luego se combinan con biotina. La avidina, o el homólogo bacteriano de la estreptavidina, contiene cuatro sitios que se unen a biotina con afinidad en extremo alta. Mezclar el complejo de MHC:péptido combinado con biotina con avidina o estreptavidina da por resultado la formación de un **tetrámero de MHC:péptido**, cuatro complejos del MHC:péptido específicos unidos a una molécula única de estreptavidina (fig. A-33). De manera sistemática, la molécula de estreptavidina se marca con un fluorocromo, para permitir la detección de las células T que tienen la capacidad de unión al tetrámero de MHC:péptido.

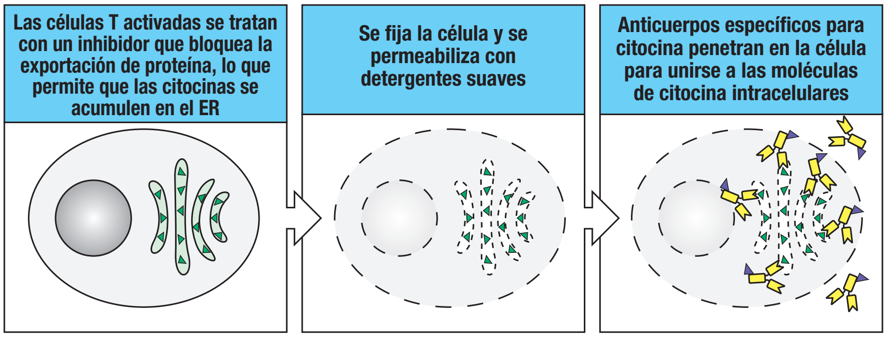

Las células T activadas se tratan con un inhibidor que bloquea la exportación de proteína, lo que permite que las citocinas se acumulen en el ER
Se fija la célula y se permeabiliza con detergentes suaves
Anticuerpos específicos para citocina penetran en la célula para unirse a las moléculas de citocina intracelulares

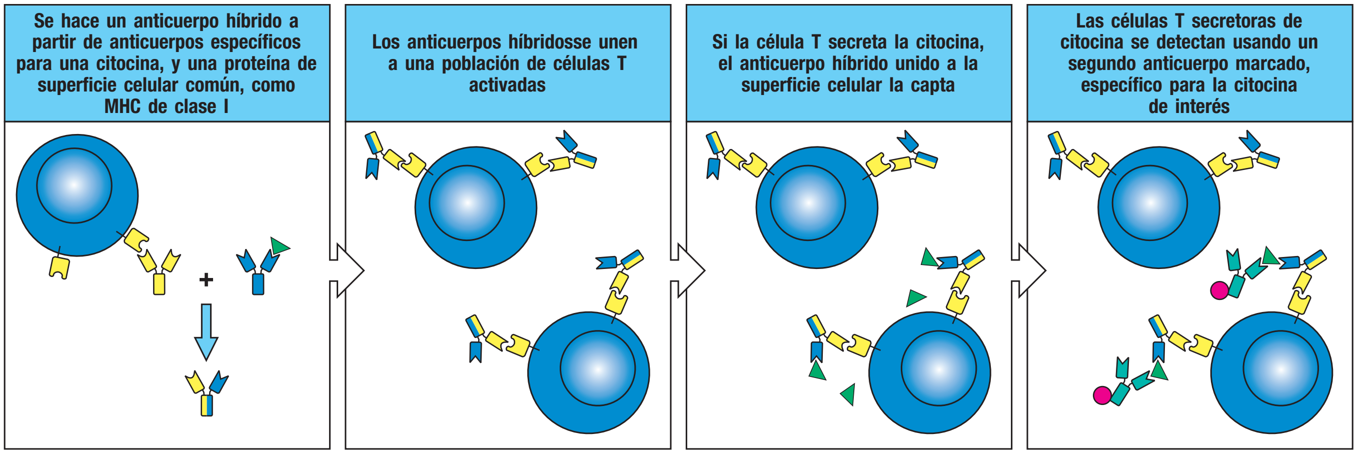
Fig. A-31. Las células secretoras de citocina pueden identificarse por la tinción de citocina intracelular. Las citocinas secretadas por células T activadas pueden identificarse al usar anticuerpos marcados con fluorocromo para detectar moléculas de citocina y que se ha permitido que se acumulen dentro de la célula. La acumulación de moléculas de citocina, para permitir que alcancen una concentración suficientemente alta que permita la detección eficiente, se logra al tratar las células T activadas con inhibidores de exportación de proteína. En esas células tratadas, las proteínas destinadas a ser secretadas, en lugar de eso se retienen dentro del retículo endoplásmico (primer panel). Estas células tratadas a continuación se fijan, para formar enlaces cruzados de las proteínas dentro de la célula y en las membranas celulares, de modo que no se pierdan cuando la célula se permeabiliza al disolver la membrana celular con un detergente suave (panel central). Los anticuerpos marcados con fluorocromo ahora pueden entrar a las células permeabilizadas y unirse a las citocinas que están dentro de las células (último panel). Las células marcadas de esta manera también pueden marcarse con anticuerpos que se unen a proteínas de superficie celular para determinar cuáles subgrupos de células T están secretando citocinas particulares.

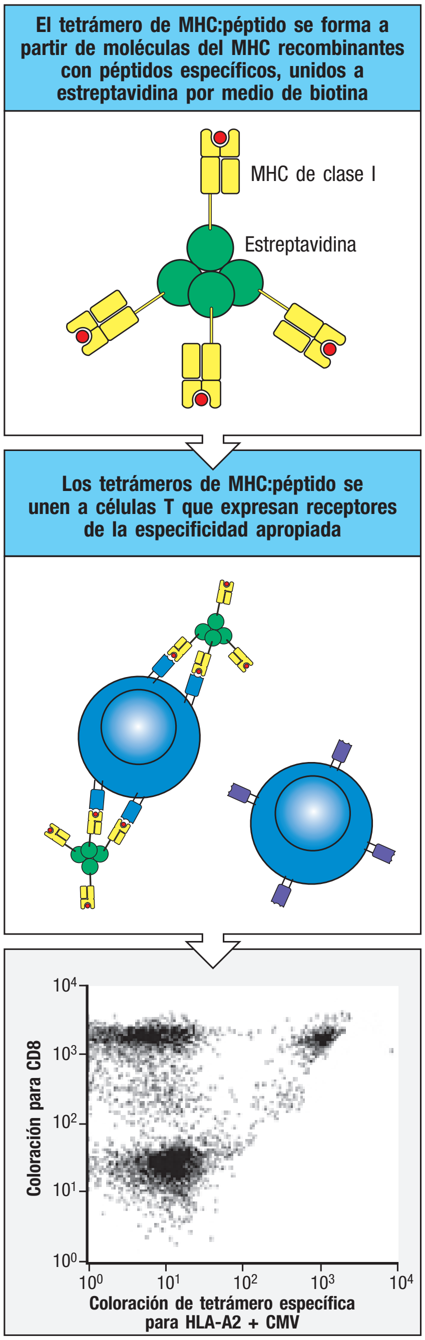
Los tetrámeros de MHC:péptido se han usado para identificar poblaciones de células T específicas para antígeno, por ejemplo, en pacientes con infecciones agudas por virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), lo que muestra que hasta 80% de las células T periféricas en individuos infectados puede ser específico para un complejo de MHC:péptido único. También se han usado para vigilar respuestas en escalas de tiempo más prolongadas en individuos con infección por VIH o, en el ejemplo que se muestra, con infecciones por citomegalovirus. Estos reactivos también han sido importantes para identificar las células que muestran respuesta, por ejemplo, a moléculas clase I no clásicas, como HLA-E o HLA-G; en ambos casos muestran que estas moléculas no clásicas son reconocidas por subgrupos de receptores de células citolíticas.

A-29 Valoración de la diversidad del repertorio de células T mediante "espectrotipificación"

A menudo es de interés conocer la diversidad del repertorio de células T, sea en general o durante respuestas inmunitarias específicas. Puesto que las células T no

Fig. A-32. Anticuerpos híbridos que contienen sitios de unión específicos para célula y específicos para citocina pueden usarse para valorar la secreción de citocina por células vivas, y para purificar células que secretan citocinas particulares. Pueden producirse anticuerpos híbridos al mezclar pares de cadenas pesada y ligera de anticuerpos de diferentes especificidades, por ejemplo, un anticuerpo contra una molécula MHC de clase I, y un anticuerpo específico para una citocina, como IL-4 (primer panel). A continuación se añaden los anticuerpos híbridos a una población de células T activadas, y se unen a cada célula por medio del extremo de unión a MHC de clase I (segundo panel). Si algunas de las células en la población están secretando la citocina apropiada (IL-4), ésta es captada por el extremo específico para citocina del anticuerpo híbrido (tercer panel). Entonces, la presencia de la citocina puede revelarse usando un segundo anticuerpo marcado con fluorocromo, específico para la misma citocina, pero que se une a un sitio diferente al usado para el anticuerpo híbrido (último panel). Esas células marcadas se pueden analizar con citometría de flujo, o pueden aislarse usando un clasificador de células activado por fluorescencia. De modo alternativo, el segundo anticuerpo específico para citocina puede acoplarse a cuentas magnéticas, y aislar magnéticamente las células que producen citocina.


Se hace un anticuerpo híbrido a partir de anticuerpos específicos para una citocina, y una proteína de superficie celular común, como MHC de clase I
+
Los anticuerpos híbridosse unen a una población de células T activadas
Si la célula T secreta la citocina, el anticuerpo híbrido unido a la superficie celular la capta
Las células T secretoras de citocina se detectan usando un segundo anticuerpo marcado, específico para la citocina de interés

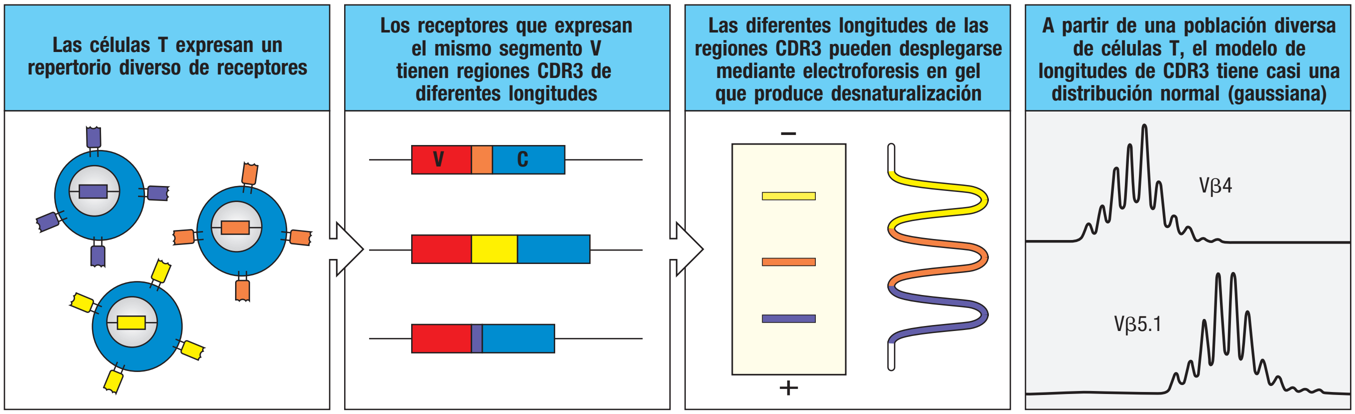

El tetrámero de MHC:péptido se forma a partir de moléculas del MHC recombinantes con péptidos específicos, unidos a estreptavidina por medio de biotina

Los tetrámeros de MHC:péptido se unen a células T que expresan receptores de la especificidad apropiada

Fig. A-33. Los complejos de MHC:péptido acoplados a estreptavidina para formar tetrámeros tienen la capacidad para teñir células T específicas para antígeno. Los tetrámeros del MHC:péptido se forman a partir de complejos de MHC:péptido vueltos a plegar que contienen un epítopo peptídico definido único. Las moléculas del MHC pueden procesarse químicamente para que contengan biotina, pero con mayor frecuencia, la cadena pesada de MHC recombinante se enlaza a una secuencia de biotinilación bacteriana, un blanco para la enzima de *E. coli,* BirA, que se usa para añadir un grupo biotina único a la molécula del MHC. La estreptavidina es un tetrámero; cada subunidad tiene un sitio de unión único para biotina, de ahí que el complejo de estreptavidina/MHC:péptido crea un tetrámero de complejo de MHC:péptido (panel superior). Mientras que la afinidad entre el receptor de célula T y su ligando de MHC:péptido es demasiado baja como para que un complejo único se una de manera estable a una célula T, el tetrámero, al tener la capacidad para hacer una interacción más ávida con unión simultánea a múltiples complejos de péptido de MHC:péptido, tiene la capacidad para unirse a células T cuyos receptores son específicos para el complejo de MHC:péptido particular (panel central). De modo sistemático, las moléculas de estreptavidina están acopladas a un fluorocromo, de manera que la unión a células T puede vigilarse por medio de citometría de flujo. En el ejemplo que se muestra en el panel inferior, las células T se han teñido de modo simultáneo con anticuerpos específicos para CD3 y CD8, y con un tetrámero de moléculas de HLA-A2 que contienen un péptido de citomegalovirus. Sólo se muestran las células $CD3^+$; la coloración de CD8 se despliega en el eje vertical, y la coloración del tetrámero se despliega a lo largo del eje horizontal. Las células $CD8^-$ (en su mayor parte $CD4^+$) en la parte inferior izquierda de la figura no muestran coloración de tetrámero específica, mientras que la mayor parte de las células $CD8^+$, en la parte superior izquierda, igualmente no muestran coloración de tetrámero. Sin embargo, una población separada de células $CD8^+$ positivas para tetrámero, en la parte superior derecha del panel, comprende alrededor de 5% de las células $CD8^+$ totales, como puede demostrarse con claridad. Datos cortesía de G. Aubert.

pasan por hipermutación somática ni maduración de afinidad del mismo modo que las células B, ha sido difícil establecer la relación entre el repertorio de células T que hacen una respuesta primaria a antígeno y el repertorio de células T comprendido en respuestas secundarias y subsiguientes a antígeno. Esta información por lo general se ha obtenido mediante el laborioso proceso de clonar las células T comprendidas en respuestas específicas (sección A-24), y la clonación y secuenciación de sus receptores de célula T.

Aun así, es posible estimar la diversidad de respuestas de las células T al hacer uso de la diversidad de unión generada cuando se crean receptores de célula T por medio de recombinación somática, una técnica conocida como **espectrotipificación**. La variabilidad de la longitud de los segmentos CDR3 se crea durante el proceso de recombinación, tanto por variación de las posiciones exactas en las cuales ocurren las uniones entre segmentos de gen, como por variación del número de nucleótidos N añadidos. Estos dos procesos hacen que la longitud de CDR3 V_β varíe hasta en nueve aminoácidos. El problema para detectar esta variabilidad es que en seres humanos hay 24 familias de segmentos de gen V_β, y es imposible diseñar un preparador oligonucleótido único que fortalezca todas estas familias. De cualquier modo, pueden diseñarse preparadores oligonucleótido específicos para cada familia, y éstos pueden usarse en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), junto con un preparador específico para la región C_β, para amplificar, para cada familia individual, un segmento del mRNA para la cadena β del receptor de célula T que abarca la región CDR3. Por ende, una población de genes V_β TCR mostrará una distribución, o "espectro", de longitudes CD3, y dará lugar a productos de PCR de diferentes longitudes que pueden resolverse, por lo general mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (fig. A-34). La deleción y adición de nucleótidos durante la generación de receptores de célula T por medio de reordenamiento es al azar y, de esta manera, en un individuo normal las longitudes de CDR3 muestran una distribución normal. Las desviaciones antes de esta distribución normal, como un exceso de una longitud de CDR3 particular, indican la presencia de expansiones clonales de células T, como ocurre durante una respuesta de célula T.



Las células T expresan un repertorio diverso de receptores

Los receptores que expresan el mismo segmento V tienen regiones CDR3 de diferentes longitudes

Las diferentes longitudes de las regiones CDR3 pueden desplegarse mediante electroforesis en gel que produce desnaturalización

A partir de una población diversa de células T, el modelo de longitudes de CDR3 tiene casi una distribución normal (gaussiana)

Fig. A-34. La diversidad del repertorio de receptores de célula T puede desplegarse mediante espectrotipificación, una técnica basada en PCR que separa diferentes receptores con base en su longitud de CDR3. El proceso de generación de receptores de célula T es aleatorio; da lugar a una población de células T maduras cuyos receptores están distribuidos de manera clonal (primer panel). En cada una de las células que expresan un segmento de gen V_β particular, todas las diferencias entre los receptores únicos se restringen a la región CDR3, donde habrá diferencias de longitud, así como de secuencia, como resultado de la imprecisión del proceso de reordenamiento (segundo panel). Usar estos juegos de preparadores para la reacción de PCR que son específicos para segmentos de gen V_β individuales en un extremo, y para la parte conservada de la región C en el otro, es posible generar un grupo de fragmentos de DNA que abarquen la región CDR3. Si éstos se separan por electroforesis en gel de acrilamida que produce desnaturalización, se forma una serie de bandas o, puesto que estos fragmentos se pueden marcar con fluorocromos y analizar mediante lectores de gel automatizados, una serie de picos corresponde a los diferentes fragmentos de longitud (tercer panel). El modelo de picos obtenido de este modo se conoce como espectrotipo. A partir de una población diversa de células, se observa una distribución normal de las longitudes de fragmento, como se muestra en el último panel, donde se ilustran los espectrotipos de dos regiones V_β diferentes del mismo individuo. En este caso, los dos modelos tienen distribución casi normal; las desviaciones desde una distribución normal pueden indicar expansión de clonas particulares de células T, quizás en respuesta a exposición antigénica. Datos cortesía de L. McGreavey.

A-30 Análisis con biosensor para medir los índices de asociación y disociación de receptores de antígeno por sus ligandos

Dos de las preguntas importantes que siempre se hacen acerca de cualquier interacción entre receptores y ligando son: ¿cuál es la fuerza de unión, o afinidad, de la interacción? y ¿cuáles son los índices de asociación y disociación? Tradicionalmente, las mediciones de afinidad se llevan a cabo con mediciones de equilibrio de unión (sección A-9), y las mediciones de los índices de unión han sido difíciles de obtener. Tampoco pueden efectuarse análisis de equilibrio de unión en receptores de célula T, que tienen ligandos macromoleculares grandes, y que no se pueden aislar ni purificar en gran cantidad.

Ahora es posible medir los índices de unión de modo directo, al seguir la unión de ligandos a receptores inmovilizados sobre laminillas de vidrio bañadas en oro, usando un fenómeno conocido como **resonancia de plasmón de superficie (SPS)** para detectar la unión (fig. A-35). La revisión completa de SPS rebasa los objetivos de esta obra, pues se basa en principios avanzados de física y mecánica cuántica. En resumen, se fundamenta en el reflejo interno total de un haz de luz desde la superficie de una laminilla de vidrio cubierta con oro. Conforme la luz se refleja, parte de su energía excita electrones en la cubierta de oro, y estos electrones excitados a su vez son afectados por el campo eléctrico de cualquier molécula que esté unida a la superficie de la cubierta del vidrio. Cuantas más moléculas se unen a la superficie, mayor es el efecto sobre los electrones excitados, y esto a su vez afecta el haz de luz reflejado. Así, la luz reflejada se convierte en una medición sensible del número de átomos unidos a la superficie de oro de la laminilla.

Si un receptor purificado se inmoviliza sobre la superficie de la laminilla de vidrio cubierta con oro, para hacer un biosensor, y se hace fluir sobre esa superficie una solución que contenga el ligando, la unión del ligando al receptor puede vigilarse hasta que se alcanza equilibrio (fig. A-35). Si a continuación el ligando se elimina por lavado, la disociación del ligando del receptor puede seguirse con facilidad, y calcular el índice de disociación. Una nueva solución del ligando a una concentración diferente entonces se puede hacer fluir sobre el biosensor, y

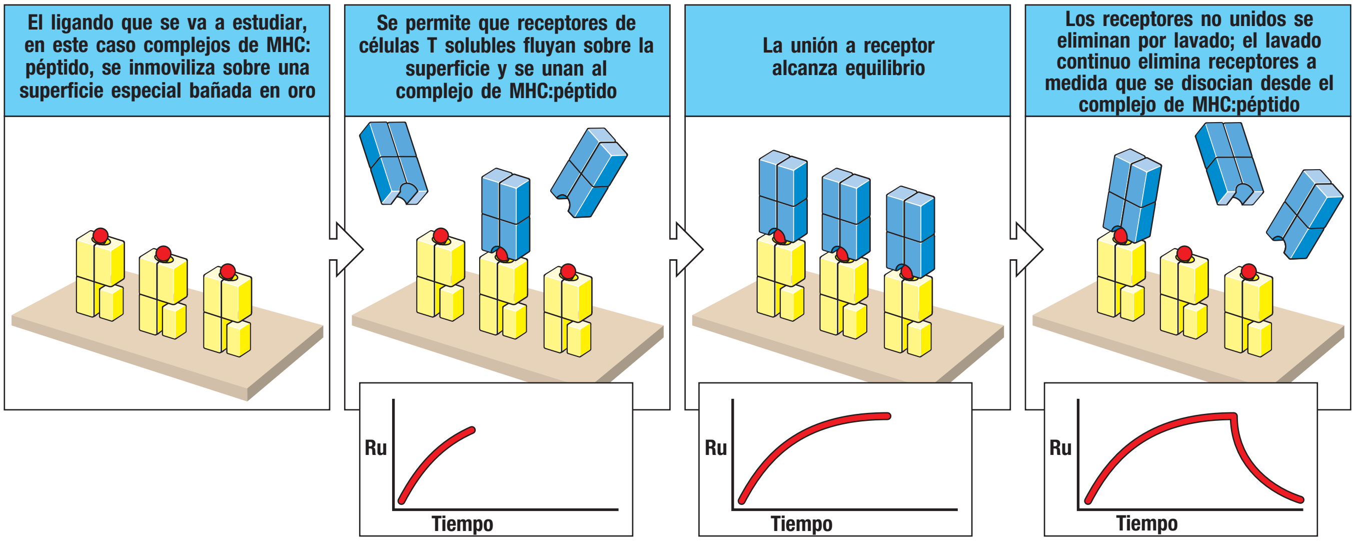

El ligando que se va a estudiar, en este caso complejos de MHC:péptido, se inmoviliza sobre una superficie especial bañada en oro
Se permite que receptores de células T solubles fluyan sobre la superficie y se unan al complejo de MHC:péptido
La unión a receptor alcanza equilibrio
Los receptores no unidos se eliminan por lavado; el lavado continuo elimina receptores a medida que se disocian desde el complejo de MHC:péptido
Ru
Tiempo
Ru
Tiempo
Ru
Tiempo

Fig. A-35. Las interacciones entre receptor y ligando pueden medirse en tiempo real usando un biosensor. Los biosensores tienen la capacidad para medir la unión de moléculas sobre la superficie de placas de vidrio bañadas en oro, por medio de los efectos indirectos de la unión sobre la reflexión interna total de un haz de luz polarizada en la superficie de la placa. Los cambios del ángulo y la intensidad del haz que pasó por reflexión se miden en "unidades de resonancia" (Ru) y se gráfica contra el tiempo en lo que se denomina un "sensorgrama". Dependiendo de la naturaleza exacta del par de receptor-ligando que se va a analizar, el receptor o ligando se puede inmovilizar sobre la superficie de la placa. En el ejemplo mostrado, complejos de MHC:péptido están inmovilizados sobre una superficie de ese tipo (primer panel). Ahora se permite que los receptores de célula T en solución fluyan sobre la superficie, y que se unan a los complejos de MHC:péptido inmovilizados (segundo panel). A medida que los receptores de célula T se unen, el sensorgrama (panel insertado por debajo del panel principal) refleja la cantidad creciente de proteína unida. Conforme la unión alcanza saturación o equilibrio (tercer panel), el sensorgrama muestra una meseta, dado que no se une más proteína. En este punto, los receptores no unidos pueden eliminarse por lavado. Con el lavado continuo, los receptores unidos ahora empiezan a disociarse, y se eliminan en el flujo de la solución de lavado (último panel). El sensorgrama ahora muestra una curva en declinación, que refleja el índice al cual ocurre la disociación de receptor y ligando.

medir de nuevo la unión. La afinidad de unión puede calcularse de diversas maneras en este tipo de análisis. Más simplemente, la proporción de los índices de asociación y disociación dará un estimado de la afinidad, pero pueden obtenerse estimados más exactos partiendo de las mediciones de la unión a diferentes concentraciones de ligando. A partir de mediciones de unión en equilibrio, un gráfico de Scatchard (fig. A-11) proporcionará una medición de la afinidad de la interacción entre ligando y receptor.

A-31 Estimulación de la proliferación de linfocitos por medio de tratamiento con mitógenos policlonales o antígeno específico

Para funcionar en la inmunidad adaptativa, raros linfocitos específicos para antígeno deben proliferar de modo extenso antes de que se diferencien hacia células efectoras funcionales para generar suficientes números de células efectoras de una especificidad particular. De esta manera, el análisis de inducción de proliferación de linfocito es un tema fundamental en su estudio. No obstante, es difícil detectar la proliferación de linfocitos normales en respuesta a antígeno específico, porque sólo una pequeña proporción de células será estimulada para dividirse. El dato que ciertas sustancias inducen a muchos linfocitos, o a todos, de un tipo dado para que proliferen, dio gran ímpetu al campo del cultivo de linfocitos. Estas sustancias se denominan en conjunto **mitógenos policlonales** porque inducen mitosis en linfocitos de muchas especificidades u orígenes clonales diferentes. Los linfocitos T y B son estimulados por diferentes mitógenos policlonales (fig. A-36). Los mitógenos policlonales parecen desencadenar en esencia los mismos mecanismos de respuesta de crecimiento que el antígeno. Los linfocitos normalmente existen como células en reposo en la fase G_0 del ciclo celular. Cuando son estimulados con mitógenos policlonales, entran con rapidez a la fase G_1 y progresan por el ciclo celular. En casi todos los estudios, la proliferación de linfo-

Mitógeno	Células que muestran respuesta
Fitohemaglutinina (PHA) (frijol rojo)	Células T
Concanavalina (ConA) (frijol de playa)	Células T
Nitrógeno de hierba carmín (PWM) (Phytolacca americana)	Células T y B
Lipopolisacárido (LPS) (*Escherichia coli*)	Células B (ratón)

Fig. A-36. Los mitógenos policlonales, muchos de origen vegetal, estimulan la proliferación de linfocito en el cultivo de tejido. Muchos de estos mitógenos se usan para probar la capacidad de proliferación de los linfocitos en la sangre periférica del ser humano.

citos se mide de modo más simple mediante la incorporación de ^{3}H-timidina en el DNA. Este análisis se usa en clínica para valorar la capacidad de linfocitos de pacientes en quienes se sospecha inmunodeficiencia, por retraso en la proliferación en respuesta a un estímulo inespecífico.

Una vez que el cultivo de linfocitos se optimizó usando la respuesta proliferativa a mitógenos policlonales como un método de análisis, se hizo posible detectar la proliferación de células T específicas para antígeno en cultivo, al medir la captación de ^{3}H-timidina en respuesta a un antígeno al cual la célula T donadora se había inmunizado con anterioridad (fig. A-37). Este es el análisis de uso más frecuente para valorar las respuestas de células T después de la inmunización, pero revela poco acerca de las capacidades funcionales de las células T que están mostrando respuesta. Éstas se deben investigar por medio de análisis funcionales (secciones A-33 y A-34).

A-32 Mediciones de apoptosis con análisis TUNEL

Las células apoptósicas pueden detectarse por medio de un procedimiento conocido como **tinción con TUNEL**. En esta técnica, los extremos 3′ de los fragmentos de DNA generados en células apoptóticas se marcan con uridina acoplada a biotina al usar la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT). La marca de biotina se detecta a continuación con estreptavidina marcada con enzima, que se une a la biotina. Cuando el sustrato incoloro de la enzima se añade a un corte de tejido o a un cultivo de células, inicia una reacción que produce un precipitado que tiñe sólo las células que han sufrido apoptosis (fig. A-38). Esta técnica ha revolucionado la detección de células apoptósicas.

A-33 Análisis para células citotóxicas

Las células T CD8 activadas por lo general destruyen cualquier célula que despliegue el complejo de péptido:MHC de clase I específico que reconocen. Así, se puede establecer la función de células T CD8 usando el bioanálisis de células T más simple y más rápido: la muerte de una célula blanco por la acción de una célula T citotóxica. Esto por lo general se detecta en un análisis de liberación de ^{51}Cr. Las células vivas captan cromato de sodio marcado con un elemento radiactivo, $Na_2{}^{51}CrO_4$, pero no lo liberan de manera espontánea. Cuando se destruye a las células marcadas, el cromato radiactivo se libera, y es posible medir su presencia en el sobrenadante de mezclas de células blanco y células T citotóxicas (fig. A-39). En un análisis similar, las células blanco en proliferación, como células tumorales, pueden marcarse con ^{3}H-timidina, que se incorpora en el DNA que se está replicando. En el momento del ataque por una célula T citotóxica, el DNA de las células blanco se fragmenta con facilidad y se retiene en el filtrado, mientras que el DNA no fragmentado, grande, se recolecta sobre un filtro, y es posible medir la liberación de estos fragmentos o la retención de ^{3}H-timidina en el DNA cromosómico. Estos análisis proporcionan una medición rápida, sensible y específica de la actividad de células T citotóxicas.

A-34 Análisis para células T CD4

Las funciones de las células T CD4 por lo general comprenden la activación, más que la muerte de células que portan antígeno específico. Los efectos activadores de células T CD4 sobre células B o macrófagos están mediados en gran parte por

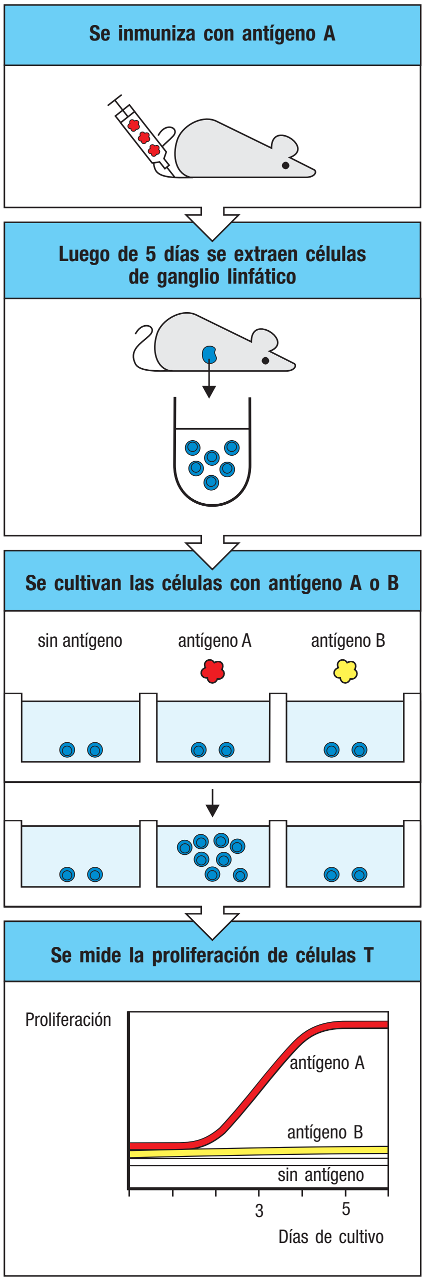

Se inmuniza con antígeno A
Luego de 5 días se extraen células de ganglio linfático
Se cultivan las células con antígeno A o B
sin antígeno
antígeno A
antígeno B
Se mide la proliferación de células T
Proliferación
antígeno A
antígeno B
sin antígeno
3
5
Días de cultivo

Fig. A-37. La proliferación de células T específicas para antígeno se usa con frecuencia como método de análisis para las respuestas de células T. Las células T de ratones o seres humanos que se han inmunizado con antígeno (A) proliferan cuando quedan expuestas al antígeno A y a células presentadoras de antígeno, pero no cuando se cultivan con antígenos no relacionados contra los cuales no se han inmunizado (antígeno B). La proliferación puede medirse mediante incorporación de ^{3}H-timidina al DNA de células en división activa. La proliferación específica para antígeno es un dato característico de la inmunidad de células T CD4 específicas.

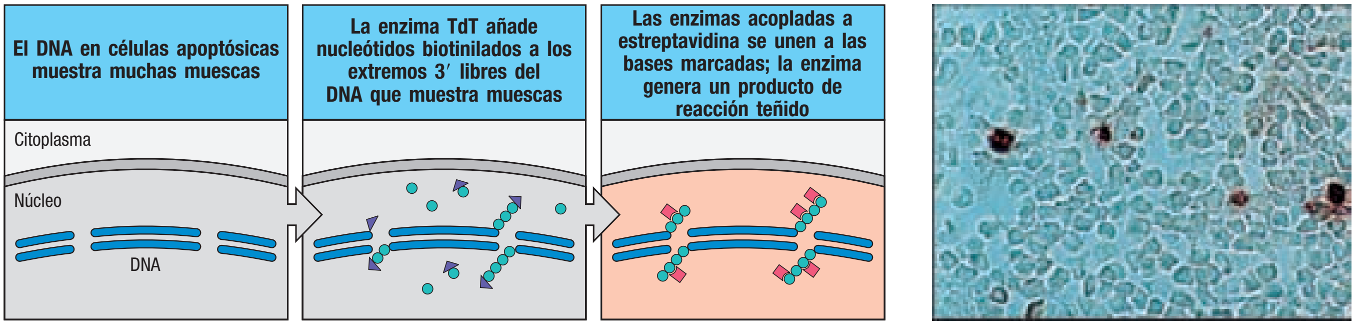

El DNA en células apoptósicas muestra muchas muescas
Citoplasma
Núcleo
DNA
La enzima TdT añade nucleótidos biotinilados a los extremos 3′ libres del DNA que muestra muescas
Las enzimas acopladas a estreptavidina se unen a las bases marcadas; la enzima genera un producto de reacción teñido

Fig. A-38. El DNA fragmentado puede marcarse con desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) para revelar células apoptósicas. Cuando las células sufren muerte celular programada, o apoptosis, su DNA se fragmenta (panel izquierdo). La enzima TdT tiene la capacidad para añadir nucleótidos a los extremos de fragmentos de DNA; en este análisis se añaden con mayor frecuencia nucleótidos marcados con biotina (por lo general dUTP) (segundo panel). El DNA biotinilado puede detectarse al usar estreptavidina, que se une a biotina, junto con enzimas que convierten un sustrato incoloro en un producto insoluble teñido (tercer panel). Las células teñidas de esta manera pueden detectarse con microscopia óptica, como se muestra en la fotografía de células apoptósicas (teñidas de rojo) en la corteza del timo. (Fotografía cortesía de R. Budd y J. Russell.

proteínas mediadoras inespecíficas llamadas citocinas, liberadas por la célula T cuando reconoce antígeno. De este modo, la función de las células T CD4 por lo general se estudia al medir el tipo y cantidad de estas proteínas liberadas. Puesto que diferentes células T efectoras liberan diferentes cantidades y tipos de citocinas, es posible obtener información acerca del potencial efector de esa célula T al medir las proteínas que produce.

Las citocinas pueden detectarse por su actividad en análisis biológicos de crecimiento celular, donde funcionan como factores de crecimiento o como inhibidores de crecimiento. Un análisis más específico es una modificación de ELISA, conocida como ELISA de captación o de emparedado (sección A-6). En este análisis, la citocina se identifica por su capacidad para formar puentes entre dos anticuerpos monoclonales que reaccionan con diferentes epítopos sobre la molécula de citocina. Las células secretoras de citocina también pueden detectarse con ELISPOT (sección A-26).

ELISA de emparedado, y ELISPOT, evitan un problema importante de los bioanálisis de citocinas, la capacidad de diferentes citocinas para estimular la misma respuesta en un bioanálisis. Los bioanálisis siempre deben confirmarse por medio de inhibición de la respuesta con anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos para la citocina. Otra manera de identificar células que producen una citocina dada es teñirlas con un anticuerpo monoclonal contra citocina marcado con fluorescencia, e identificarlas y contarlas con FACS (sección A-22).

Un método diferente para detectar la producción de citocinas es establecer la presencia y cantidad de mRNA de citocina importante en células T estimuladas. Esto puede efectuarse para células únicas por medio de hibridación *in situ* y para poblaciones de células mediante **reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR)**. La transcriptasa inversa es una enzima usada por ciertos virus RNA, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que

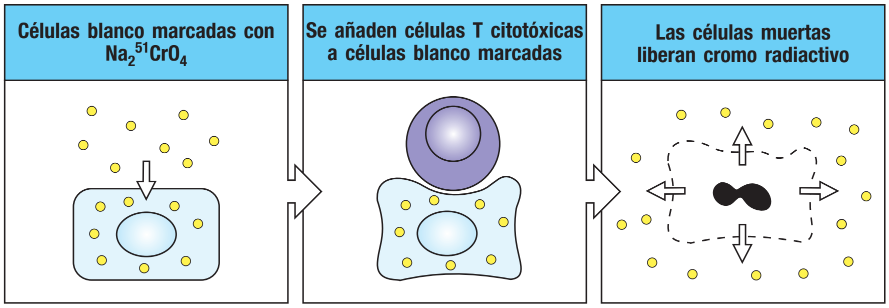

Células blanco marcadas con $Na_2{}^{51}CrO_4$
Se añaden células T citotóxicas a células blanco marcadas
Las células muertas liberan cromo radiactivo

Fig. A-39. La actividad de células T citotóxica a menudo se valora por la liberación de cromo a partir de células blanco marcadas. Las células blanco se marcan con cromo radiactivo, como $Na_2{}^{51}CrO_4$, se lavan para eliminar la radiactividad excesiva, y se exponen a células T citotóxicas. La destrucción de células se mide por la liberación de cromo radiactivo hacia el medio, detectable en el transcurso de 4 h luego de mezclar células blanco con células T.

causa sida, para convertir el genoma de RNA en una copia de DNA, o cDNA. En la RT-PCR, el mRNA se aísla de las células, y se hacen copias de cDNA al usar transcriptasa inversa. El cDNA deseado luego se amplifica de manera selectiva con PCR usando preparadores específicos para secuencia. Cuando los productos de la reacción quedan sujetos a electroforesis en un gel de agarosa, el DNA amplificado puede visualizarse como una banda de un tamaño específico. La cantidad de secuencia de cDNA amplificada será proporcional a su representación en el mRNA; las células T estimuladas que están produciendo de modo activo una citocina particular producirán grandes cantidades del mRNA particular y, así, darán cantidades correspondientemente grandes del cDNA seleccionado en la RT-PCR. La cifra de mRNA de citocina en el tejido original por lo general se determina mediante comparación con el resultado de la RT-PCR sobre el mRNA producido por un denominado "gen de administración de la casa" expresado por todas las células.

A-35 Micromatriz multigénica

Cualquier célula expresa, en cualquier momento, muchos cientos o incluso miles de genes. Algunos de los productos se expresan en cifras altas, y la actina que forma el citoesqueleto de la célula es un ejemplo, mientras que otros tal vez sólo se expresen en algunas copias por célula. Diferentes tipos de célula, o células en diferentes etapas de maduración, o incluso células tumorales en comparación con sus homólogas normales, expresarán diferentes grupos de genes, e intentar identificar estas diferencias es un importante campo de investigación en inmunología, así como en otras áreas de la biología. En una nueva e importante técnica en el análisis de estas diferencias se hace uso de matrices de cientos de secuencias de DNA fijos a una superficie de vidrio, denominada **micromatriz multigénica** o "chip de DNA" La matriz contiene un rango de secuencias de DNA provenientes de genes conocidos, dispuestas en un modelo fijo, y la expresión diferencial de esos genes en un tipo de célula, o en un tejido, particular, se prueba al exponer la matriz a mRNA hístico marcado (o cDNA producido a partir de él). La hibridación de mRNA marcado con su secuencia correspondiente de DNA en la matriz se detecta por medio de técnicas estándar, y la técnica completa se automatiza con facilidad. Muchas muestras diferentes pueden examinarse en paralelo, lo que hace de ésta una poderosa técnica analítica, como puede observarse en el ejemplo que se ilustra en la figura A-40. Aquí, la micromatriz multigénica se ha construido con 18 000 clonas de cDNA que se sabe se expresan en células B o T y en tumores de células B. Esta matriz se sondeó más tarde con cDNA marcado con fluorocromo de 96 células normales y malignas, y se midió de manera simultánea la magnitud de expresión de aproximadamente 18 000 genes en cada una de las líneas de células. En este caso particular, los modelos de expresión de los diferentes genes revelaron que las células B malignas formaron subtipos separados, que luego se encontró que tenían pronósticos clínicos diferentes.

Detección de inmunidad *in vivo*

A-36 Valoración de inmunidad protectora

Una respuesta inmunitaria adaptativa contra un agente patógeno a menudo confiere inmunidad de larga duración contra infección por ese agente patógeno; la vacunación exitosa logra el mismo fin. El primer experimento en inmunología, la vacunación exitosa contra viruela por Jenner, aún es el modelo para valorar la presencia de esa inmunidad protectora. La valoración de la inmunidad protectora conferida mediante vacunación tiene tres pasos esenciales. En primer lugar, se desencadena una respuesta inmunitaria por medio de inmunización con una posible vacuna. En segundo lugar, los individuos inmunizados, junto con los testigos no inmunizados, se exponen al agente infeccioso (fig. A-41). Por último, la prevalencia y la gravedad de la infección en el individuo inmunizado se comparan con la evolución de la enfermedad en los testigos no inmunizados. Por razo-

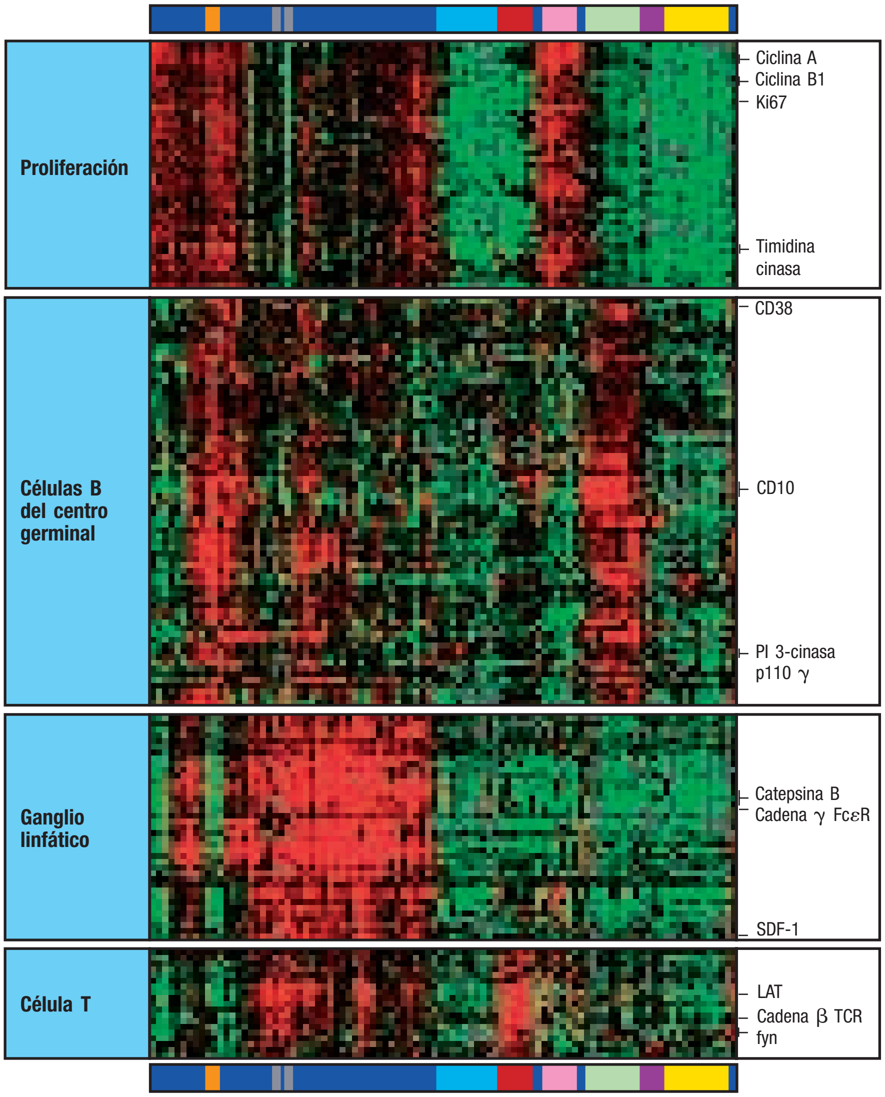


Fig. A-40. Las micromatrices multigénicas permiten una investigación rápida y simultánea de muchos genes para buscar cambios de la expresión entre diferentes células. En el experimento cuyos resultados se muestran aquí, cerca de 18 000 clonas de cDNA hechas a partir de células linfoides y tumores linfoides se dispusieron horizontalmente en la matriz. Algunos de estos cDNA representan los productos génicos conocidos, y los ejemplos de éstos se indican en el borde derecho del diagrama. Para estos cDNA se efectuó hibridación de mRNA de 96 células normales, líneas de células y células de tumor linfoide; el mRNA de cada célula individual se dispuso verticalmente. Los tipos de células usados se indican por las barras de color de la parte superior; los colores se explican en la clave. Las células malignas usadas fueron de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL) o linfoma de células del manto, y leucemia linfocítica crónica (CLL). Se incluyeron varias líneas de células linfoides establecidas. Las células normales están representadas por células B en reposo de sangre periférica (células B de sangre en reposo). Las células B activadas por medio de formación de enlaces cruzados de IgM de superficie celular con o sin citocinas y coestimulación adicionales (célula B de sangre activada), células B de centro germinal de las amígdalas (B de centro germinal), y amígdalas y ganglio linfático normales, no inflamados (ganglios/amígdalas, NI), se usaron como representativas de diferentes etapas de la maduración de células B. También se usaron células T normales, células T CD4, sea en reposo o estimuladas con PMA e ionomicina (T en reposo/activada). Por consiguiente, cada punto en la disposición representa la hibridación del mRNA de una de estas líneas de células con una de los cDNA, y se despliega en color para representar la magnitud de la expresión del mRNA en cuestión; el verde representa las que se expresan a cifras más bajas que en una célula testigo, mientras que el rojo representa las expresadas a un nivel superior. Los datos mostrados se han agrupado por modelos de expresión de los diversos genes, para dar agrupaciones de genes reguladas de modo ascendente en células en proliferación, células B de centro germinal, células B de ganglio linfático, y en células T. Cortesía de L. M. Staudt.

nes obvias, esos experimentos por lo general se efectúan primero en animales, si existe un modelo en animal idóneo para la infección. No obstante, a la postre debe realizarse un estudio en seres humanos. En este caso, la exposición al agente infeccioso por lo general se proporciona de modo natural al llevar a cabo el estudio en una región donde la enfermedad es prevaleciente. La eficacia de la vacuna se establece al valorar la prevalencia y la gravedad de infecciones nuevas en las poblaciones inmunizada y testigo. Esos estudios necesariamente dan resultados menos precisos que un experimento directo, pero para casi todas las enfermedades, son la única manera de valorar la capacidad de una vacuna para inducir inmunidad protectora en seres humanos.

A-37 Transferencia de inmunidad protectora

Las pruebas que se describen en la sección A-36 muestran que la inmunidad protectora se ha establecido, pero no pueden mostrar si comprende inmunidad humoral, inmunidad celular, o ambas. Cuando estos estudios se llevan a cabo en ratones endogámicos, la naturaleza de la inmunidad protectora puede determinarse al transferir suero o células linfoides desde un animal donador inmunizado hacia un receptor singénico no inmunizado (esto es, un animal idéntico desde el punto de vista genético, de la misma cepa endogámica) (fig. A-42). Si es posible conferir protección contra infección con transferencia de suero, la inmunidad es proporcionada por anticuerpos circulantes, y se denomina **inmunidad humoral**. La transferencia de inmunidad por medio de antisuero o anticuerpos purificados proporciona protección inmediata contra muchos agentes patógenos, y contra toxinas como las del tétanos y el veneno de serpiente. Sin embargo, aunque la protección es inmediata, es temporal; sólo dura en tanto los anticuerpos transferidos permanecen activos en el cuerpo del receptor. Por tanto, este tipo de transferencia se llama **inmunización pasiva**. Sólo la **inmunización activa** con antígeno puede proporcionar inmunidad duradera. Más aún, el receptor puede quedar inmunizado al antisuero usado para transferir inmunidad. Los sueros de caballo o de ovejas son las fuentes habituales de antivenenos de serpiente usados en seres humanos, y la administración repetida puede producir enfermedad del suero (sección 13-18) o, si el receptor se hace alérgico al suero extraño, a anafilaxis (sección 13-11).

La protección contra muchas enfermedades no puede transferirse con suero, pero puede transferirse mediante células linfoides desde donadores inmunizados. La transferencia de células linfoides de un donador inmune hacia un receptor singénico normal se llama **transferencia adoptiva** o **inmunización adoptiva**, y la inmunidad transferida se llama **inmunidad adoptiva**. La inmunidad que sólo puede transferirse con células linfoides se llama **inmunidad celular**. Esas transferencias de célula deben efectuarse entre donadores y receptores idénticos desde el punto de vista genético, como miembros de la misma cepa endogámica de ratón, de modo que los linfocitos donados no sean rechazados por el receptor, y no ataquen los tejidos de este último. La transferencia adoptiva de inmunidad se usa en clínica en seres humanos en métodos experimentales para el tratamiento del cáncer, o como tratamiento auxiliar para trasplante de médula ósea; en estos casos se administran células T propias del paciente, o células T de médula ósea donada.

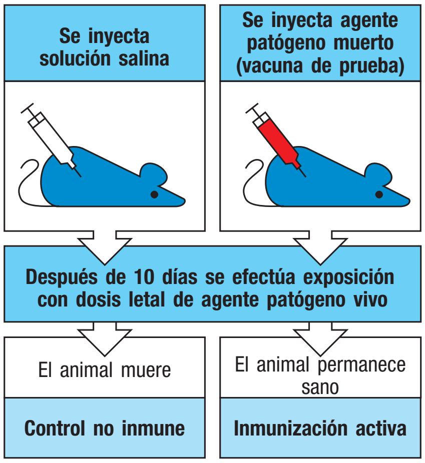

Se inyecta solución salina
Se inyecta agente patógeno muerto (vacuna de prueba)
Después de 10 días se efectúa exposición con dosis letal de agente patógeno vivo
El animal muere
El animal permanece sano
Control no inmune
Inmunización activa

Fig. A-41. Análisis *in vivo* para la presencia de inmunidad protectora después de vacunación en animales. Se inyecta en ratones la vacuna de prueba o un testigo, como solución salina. A continuación se exponen diferentes grupos a dosis letales o patógenas del microorganismo estudiado, o a un agente patógeno no relacionado como control de especificidad (que no se muestra). Los animales no inmunizados mueren o contraen infección grave. La vacunación exitosa se observa como protección específica de los ratones inmunizados contra infección por el agente patógeno estudiado. Esto se llama inmunidad activa, y el proceso se denomina inmunización activa.

A-38 Prueba de tuberculina

Las respuestas locales a antígeno pueden indicar la presencia de inmunidad activa. La inmunidad activa a menudo se estudia *in vivo,* especialmente en seres humanos, al inyectar antígenos localmente en la piel. Si aparece una reacción, indica la presencia de anticuerpos, o linfocitos inmunes, específicos para ese antígeno; la **prueba de la tuberculina** es un ejemplo de esto. Cuando las personas han tenido tuberculosis desarrollan inmunidad celular que puede detectarse como una respuesta local cuando se inyecta en la piel una pequeña cantidad de tuberculina, un extracto de *Mycobacterium tuberculosis*, el agente patógeno causal de la tuberculosis. La respuesta típicamente aparece un día o dos después de la inyección, y consta de un área de induración, elevación y eritema en la piel, que luego desaparece a medida que se degrada el antígeno.

A-39 Práctica de pruebas para respuestas alérgicas

Las inyecciones **intradérmicas** locales de dosis diminutas de antígenos que causan alergias se usan para determinar cuál antígeno desencadena las reacciones alérgicas de un paciente. Las respuestas locales que suceden durante los primeros minutos después de inyectar antígeno en receptores inmunes se llaman **reacciones de hipersensibilidad inmediata**, y pueden ser de varias formas, una de las cuales es la respuesta de roncha y eritema (fig. 13-14). Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas están mediadas por anticuerpos específicos de la clase IgE que se forman como resultado de exposiciones anteriores al antígeno. Las respuestas que tardan horas a días en aparecer, como la prueba de la tuberculina, se denominan respuestas de hipersensibilidad de tipo tardío, y se originan por células T inmunitarias preexistentes. Este último tipo de respuesta fue observado por Jenner cuando probó individuos vacunados con inyección local de virus de la vacuna. Estas pruebas funcionan porque el depósito local de antígeno permanece concentrado en el sitio de inyección inicial, lo que desencadena respuestas en tejidos locales. No causan reacciones generalizadas si se usan dosis de antígeno suficientemente pequeñas. No obstante, las pruebas locales conllevan un riesgo de reacciones alérgicas sistémicas, y deben usarse con precaución cuando hay un antecedente de hipersensibilidad.

A-40 Análisis de respuestas inmunitarias y competencia inmunitaria en seres humanos

Los métodos usados para probar la función inmunitaria en seres humanos necesariamente son más limitados que los que se usan en animales de experimentación, pero se dispone de muchas pruebas. Caen dentro de varios grupos, dependiendo de la razón por la cual se está estudiando al paciente.

La valoración de inmunidad protectora en seres humanos generalmente se fundamenta en pruebas efectuadas *in vitro.* Para valorar la inmunidad humoral, se miden las concentraciones de anticuerpo específico en el suero del paciente por medio de RIA o, con mayor frecuencia, ELISA (sección A-6), usando como antígeno el microorganismo de prueba o un producto microbiano purificado. Para efectuar pruebas para inmunidad humoral contra virus, la producción de anticuerpos a menudo se mide por la capacidad del suero para neutralizar la infectividad de virus vivos para células en cultivo de tejidos. Además de proporcionar información acerca de inmunidad protectora, la presencia de anticuerpo contra un agente patógeno particular indica que el paciente ha estado expuesto a dicho agente, lo que hace que esas pruebas tengan importancia crucial en epidemiología. En la actualidad, las pruebas para anticuerpos contra VIH son la principal prueba para detectar infección por este virus, crucial tanto para el paciente como en bancos de sangre, donde en la sangre de donadores infectados debe excluirse. Se usan pruebas en esencia similares para investigar alergia, en la cual se usan alergenos como los antígenos en pruebas para anticuerpo IgE específico mediante ELISA o RIA (sección A-6), que pueden usarse para confirmar los resultados de pruebas cutáneas.

La inmunidad celular, es decir, la inmunidad mediada por células T, es técnicamente más difícil de medir que la inmunidad humoral. Esto se debe principalmente a que las células T no sintetizan un producto secretado por la unión a un antígeno, de manera que no se dispone de un análisis de unión simple para sus respuestas específicas para antígeno. La actividad de células T se puede dividir en una fase de inducción, en la cual las células T se activan para dividirse y diferenciarse, y una fase efectora, en la cual se expresa su función. Ambas fases requieren que las células T interactúen con otras células y que reconozcan antígeno específico desplegado en forma de complejos de péptido:MHC sobre la superficie de la célula que interactúa. En la fase de inducción, la interacción debe ocurrir con una célula presentadora de antígeno capaz de suministrar señales coestimuladoras, mientras que, durante la fase efectora, la naturaleza de la célula blanco depende del tipo de célula T efectora que se ha activado. Más a menudo, la presencia de células T que han mostrado respuesta a un antígeno específico se detecta por su proliferación *in vitro* subsiguiente cuando vuelve a quedar expuesta al mismo antígeno (sección A-31).

La proliferación de células T indica sólo que las células capaces de reconocer ese antígeno se han activado con anterioridad; no revela cuál función efectora median. La función efectora de una célula T se valora por su efecto sobre una célula blanco apropiada. Los análisis para células de CD8 citotóxicas (sección A-33) y para la producción de citocina por células T CD4 (secciones A-26, A-27 y A-34) se usan para identificar la respuesta inmunitaria. La inmunidad celular a agentes infecciosos también puede analizarse por medio de pruebas cutáneas con extractos del agente patógeno, como en la prueba de tuberculina (sección A-36). Estas pruebas proporcionan información acerca de la exposición del paciente a la enfermedad, y en cuanto a su capacidad para montar una respuesta inmunitaria adaptativa a ella.

La deficiencia inmunitaria (cap. 12) por lo general se detecta en clínica por un antecedente de infecciones recurrentes. Para determinar la competencia del

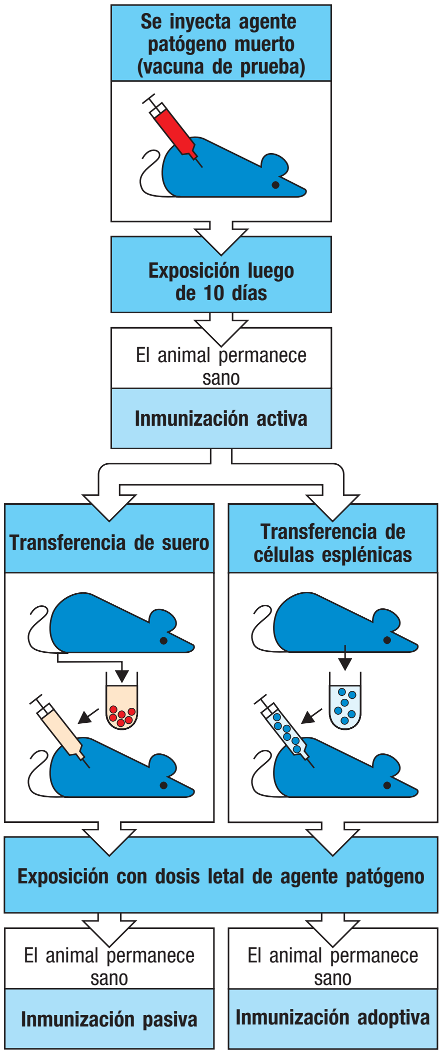

Se inyecta agente patógeno muerto (vacuna de prueba)
Exposición luego de 10 días
El animal permanece sano
Inmunización activa
Transferencia de suero
Transferencia de células esplénicas
Exposición con dosis letal de agente patógeno
El animal permanece sano
El animal permanece sano
Inmunización pasiva
Inmunización adoptiva

Fig. A-42. La inmunidad puede transferirse mediante anticuerpos o por medio de linfocitos. La vacunación exitosa origina un estado prolongado de protección contra el agente patógeno inmunizante específico. Si esta protección inmunitaria puede transferirse hacia un receptor singénico normal con suero proveniente de un donador inmunizado, la inmunidad está mediada por anticuerpos; esa inmunidad se llama inmunidad humoral, y el proceso se denomina inmunización pasiva. Si la inmunidad sólo puede transferirse al administrar células linfoides del donador inmune hacia un receptor singénico normal, la inmunidad se llama inmunidad celular, y el proceso de transferencia se denomina transferencia adoptiva o inmunización adoptiva. La inmunidad pasiva es de corta duración, y el anticuerpo finalmente se cataboliza, pero la inmunidad transferida de manera adoptiva está mediada por células inmunes, que pueden sobrevivir y proporcionar inmunidad más duradera.

sistema inmunitario en quienes la padecen, por lo general se efectúa una batería de pruebas (Apéndice V). Éstas se enfocan con precisión cada vez mayor conforme la naturaleza del defecto se estrecha hasta un elemento único. La presencia de los diversos tipos de células en la sangre se establece mediante el estudio hematológico sistemático, a menudo seguido por análisis FACS de subgrupos de linfocitos (sección A-22), y la medición de inmunoglobulina sérica. Se prueba la competencia fagocítica de leucocitos polimorfonucleares y monocitos aislados en fresco, y la eficiencia del sistema de complemento (caps. 2 y 9) se valora al establecer cuál es la dilución de suero necesaria para destruir 50% de los eritrocitos cubiertos con anticuerpo (esto se denota como CH_{50}).

En general, si esas pruebas revelan un defecto en uno de los compartimientos amplios de la función inmunitaria, se necesitan análisis clínicos más especializados para conocer la naturaleza precisa del defecto. Los análisis clínicos de la función de linfocitos a menudo son valiosos; se empieza con la capacidad de mitógenos policlonales para inducir proliferación de células T y secreción de inmunoglobulinas por células B en cultivo de tejidos (sección A-31). Estas pruebas finalmente pueden establecer con exactitud el defecto celular en la inmunodeficiencia.

En pacientes con enfermedades autoinmunitarias (cap. 14), por lo general se analizan los mismos parámetros para determinar si hay una anormalidad grave en el sistema inmunitario. Con todo, la mayoría de los pacientes que tienen esas enfermedades muestran pocas anormalidades de la función inmunitaria general. Para determinar si un paciente está produciendo anticuerpo contra sus antígenos celulares propios, la prueba que proporciona más información es hacer reaccionar su suero con cortes de tejido, que luego se examinan por medio de inmunofluorescencia indirecta para buscar anticuerpo unido usando inmunoglobulina antihumana marcada con colorante fluorescente (sección A-14). Casi todas las enfermedades autoinmunitarias se relacionan con la producción de modelos ampliamente característicos de autoanticuerpos dirigidos a tejidos propios. Estos modelos ayudan en el diagnóstico de la enfermedad, y a distinguir entre autoinmunidad e inflamación de tejido debida a causas infecciosas.

También es posible investigar alergias con administración de posibles alergenos por vías que no son la administración intracutánea. El alergeno puede administrarse por medio de inhalación para efectuar análisis clínicos para respuestas alérgicas asmáticas (fig. 13-14); esto se efectúa principalmente con propósitos experimentales en estudios de los mecanismos y el tratamiento del asma. De modo similar, los alergenos alimentarios pueden administrarse por vía oral. La administración de alergenos es en potencia muy peligrosa por el riesgo de causar anafilaxia, y sólo debe quedar en manos de investigadores capacitados y experimentados, en un ambiente en el cual se disponga de instalaciones completas para reanimación.

A-41 Reacción de Arthus

Es un método experimental en el que se usan sólo modelos en animales para estudiar la formación de complejos inmunitarios en tejidos, y la manera en que los complejos inmunitarios causan inflamación (sección 13-18). La reacción original descrita por Maurice Arthus se indujo con inyección repetida de suero de caballo en conejos. Las inyecciones iniciales de suero equino hacia la piel no indujeron reacción, pero las inyecciones posteriores, después de la producción de anticuerpos contra las proteínas en el suero de caballo, indujeron una reacción inflamatoria en el sitio de la inyección luego de varias horas, caracterizada por la presencia de edema, hemorragia e infiltración de neutrófilos, que a menudo progresó hacia necrosis de tejido. La mayoría de los investigadores ahora usa modelos pasivos de la reacción de Arthus en los cuales se administra anticuerpo por vía sistémica, y antígeno localmente (reacción de Arthus pasiva) o se administra antígeno por vía sistémica, y se inyecta anticuerpo localmente (reacción de Arthus pasiva inversa).

Manipulación del sistema inmunitario

A-42 Transferencia adoptiva de linfocitos

La radiación ionizante que proviene de fuentes de rayos X o gamma destruye células linfoides en dosis que dejan indemnes los otros tejidos del cuerpo. Esto hace posible eliminar la función inmunitaria en un animal receptor antes de intentar restituir dicha función por medio de transferencia adoptiva, y permite estudiar el efecto de las células transferidas de modo adoptivo, en ausencia de otras células linfoides. James Gowans originalmente usó esta técnica para probar la función del linfocito en respuestas inmunitarias. Mostró que todas las respuestas inmunitarias activas podían transferirse a receptores radiados mediante linfocitos pequeños provenientes de donadores inmunizados. Esta técnica puede refinarse al transferir sólo ciertas subpoblaciones de linfocitos, como células B, células T CD4, y así sucesivamente. Incluso las líneas de células T clonadas se han probado respecto a su capacidad para transferir función inmunitaria, y se ha mostrado que confieren inmunidad adoptiva a su antígeno específico. Esos estudios de transferencia adoptiva son básicos en el estudio del sistema inmunitario intacto, porque pueden llevarse a cabo con rapidez, sencillez, y en cualquier cepa de ratón.

A-43 Transferencias de célula hematopoyética primordial

Todas las células de origen hematopoyético pueden eliminarse por medio de tratamiento con dosis grandes de rayos X, lo que permite el reemplazo de todo el sistema hematopoyético, incluso linfocitos, mediante transfusión de médula ósea donada o células progenitoras hematopoyéticas purificadas provenientes de otro animal. Los animales resultantes se llaman quimeras de médula ósea por radiación, por la palabra griega *quimera*, un animal mitológico que tenía cabeza de león, cola de serpiente y cuerpo de oveja. Esta técnica se usa experimentalmente para examinar el desarrollo de linfocitos, en contraposición con sus funciones efectoras, y ha sido de importancia en el estudio del desarrollo de células T. En esencia se usa la misma técnica en seres humanos para reemplazar el sistema hematopoyético cuando falla, como en la anemia aplásica, o después de accidentes nucleares, o para erradicar a la médula ósea y reemplazarla por médula ósea anormal en el tratamiento de ciertos cánceres. En el ser humano, la médula ósea es la principal fuente de células progenitoras hematopoyéticas, pero cada vez más se están obteniendo a partir de sangre periférica luego de tratar al donador con factores de crecimiento hematopoyéticos, como GM-CSF, o a partir de sangre de cordón umbilical, que tiene alto contenido de esas células progenitoras.

A-44 Agotamiento de células T *in vivo*

La importancia de la función de las células T *in vivo* puede averiguarse en ratones que carecen de células T por sí mismos. En estas circunstancias, el efecto de la falta de células T se puede estudiar, y restituir de manera selectiva subpoblaciones de células T para analizar sus funciones especializadas. Los linfocitos T se originan en el timo; la **timectomía** neonatal (la extirpación quirúrgica del timo en el momento del nacimiento) en un ratón evita que ocurra desarrollo de células T porque en el ratón la exportación de casi todas las células T maduras sólo ocurre después del nacimiento. De modo alternativo, ratones adultos pueden ser sometidos a timectomía y luego ser radiados y reconstituidos con médula ósea; esos ratones presentarán todos los tipos de células hematopoyéticas, excepto células T maduras.

La mutación recesiva *nude* en ratones se produce por una mutación en el gen que codifica el factor de transcripción Wnt, y en forma homocigota causa falta de pelo y ausencia de timo. Por consiguiente, estos animales no desarrollan células T a partir de progenitores en la médula ósea. La colocación de injertos en ratones sometidos a timectomía o *nude/nude* con elementos epiteliales del timo con eliminación de linfocitos permite que los receptores del injerto desarrollen células T maduras normales. Este procedimiento permite examinar la función del estroma tímico no linfoide; ha sido crucial para determinar la función de las células del estroma del timo en el desarrollo de células T (cap. 7).

A-45 Eliminación *in vivo* de células B

No hay un sitio único para el desarrollo del células B en ratones, de manera que no pueden aplicarse técnicas como la timectomía para el estudio de la función y el desarrollo de células B en roedores. Sin embargo, la **bursectomía** (extirpación quirúrgica de la bolsa de Fabricio en aves) puede inhibir el desarrollo de células B en estas especies. De hecho, fue el efecto de la timectomía en comparación con la bursectomía lo que llevó al nombre de células T para los linfocitos derivados del timo, y de células B para linfocitos derivados de la bolsa de Fabricio. En ratones no hay mutaciones espontáneas conocidas (análogas a la mutación *nude*), que produzcan animales con células T pero sin células B. Tales mutaciones existen en seres humanos, y conducen a incapacidad para montar respuestas inmunitarias humorales o para producir anticuerpos. Las enfermedades producidas por esas mutaciones se llaman agammaglobulinemias, porque originalmente se detectaron como la falta de gammaglobulinas. Ahora se ha establecido la base genética para una forma de esta enfermedad en seres humanos (cap. 12) y algunas características de la enfermedad pueden reproducirse en ratones por medio de alteración dirigida del gen correspondiente (sección A-47). Varias mutaciones diferentes en regiones cruciales de genes que codifican inmunoglobulina ya se han producido con técnicas dirigidas al gen, y han dado origen a ratones que carecen de células B.

A-46 Ratones transgénicos

Tradicionalmente se ha estudiado la función de los genes al observar los efectos de mutaciones espontáneas en organismos enteros y, en fecha más reciente, al analizar los efectos de mutaciones dirigidas en células en cultivo. El advenimiento de la clonación de gen y la mutagénesis *in vitro* hacen posible producir mutaciones específicas en animales enteros. Por medio de **transgénesis**, que ahora es un procedimiento bien establecido, pueden generarse ratones con copias extra o alteradas de un gen en su genoma. Para producir los **ratones transgénicos**, se introduce un gen clonado en el genoma del ratón mediante microinyección hacia el pronúcleo masculino de un huevo fecundado, que a continuación se implanta en el útero de un ratón hembra con seudoembarazo. En algunos de los huevos, el DNA inyectado se integra al azar en el genoma, lo que da lugar a un ratón que tiene un elemento genético extra de estructura conocida, el transgén (fig. A-43).

El transgén, que se estudiará en detalle, necesita introducirse en un trasfondo genético estable, bien identificado. No obstante, es difícil preparar embriones transgénicos con buenos resultados en cepas endogámicas de ratón, y los ratones transgénicos se preparan de modo sistemático en embriones F$_2$ (esto es, el embrión que se forma después de apareamiento de dos animales F$_1$). El transgén

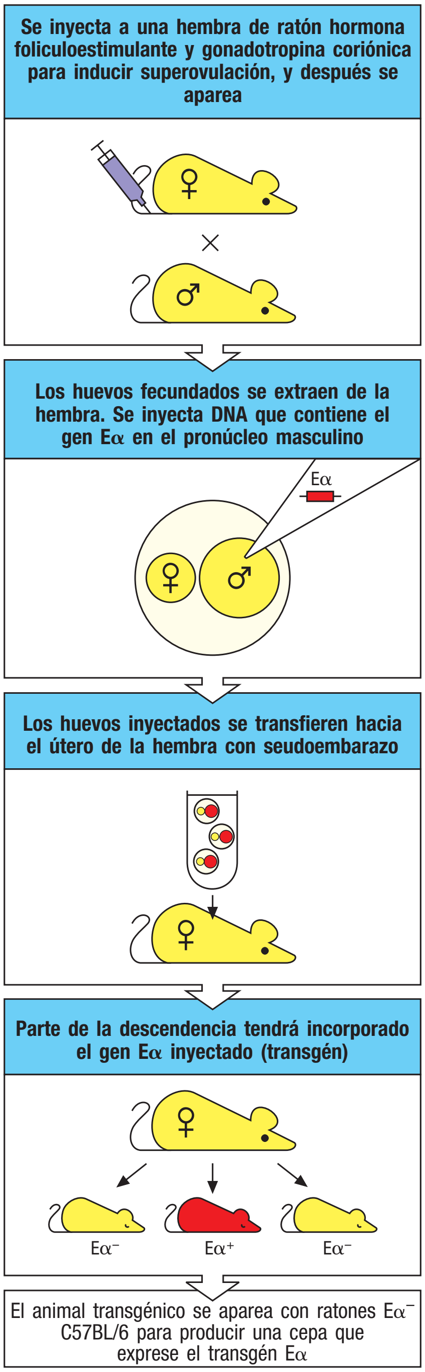

Se inyecta a una hembra de ratón hormona foliculoestimulante y gonadotropina coriónica para inducir superovulación, y después se aparea
♀
×
♂
Los huevos fecundados se extraen de la hembra. Se inyecta DNA que contiene el gen Eα en el pronúcleo masculino
Eα
♀
♂
Los huevos inyectados se transfieren hacia el útero de la hembra con seudoembarazo
♀
Parte de la descendencia tendrá incorporado el gen Eα inyectado (transgén)
♀
Eα$^-$
Eα$^+$
Eα$^-$
El animal transgénico se aparea con ratones Eα$^-$ C57BL/6 para producir una cepa que exprese el transgén Eα

Fig. A-43. La función y expresión de genes pueden estudiarse *in vivo* al usar ratones transgénicos. El DNA que codifica una proteína de interés, en este caso la proteína Eα de MHC de clase II murina, se purifica y se inyecta en los pronúcleos masculinos de huevos fecundados. Los huevos a continuación se implantan en ratones hembra que tienen seudoembarazo. La descendencia resultante se investiga respecto a la presencia del transgén en sus células, y los ratones positivos se usan como fundadores que transmiten el transgén hacia su descendencia, lo que establece una línea de ratones transgénicos que portan uno o más genes adicionales. La función del gen que codifica Eα usado en este caso se prueba mediante difusión del transgén hacia ratones C57BL/6 que portan una mutación desactivadora en su gen que codifica Eα endógeno.

entonces debe difundirse hacia un trasfondo genético bien identificado; esto requiere 10 generaciones de retrocruza con una cepa endogámica para asegurar que el transgén integrado esté en su mayor parte (> 99%) libre de genes heterogéneos del ratón fundador de la línea transgénica (fig. A-44).

Esta técnica permite estudiar las repercusiones de un gen recién descubierto sobre el desarrollo, identificar las regiones reguladoras de un gen necesarias para su expresión normal específica para tejido, determinar los efectos de su expresión excesiva o expresión en tejidos inapropiados, y averiguar las repercusiones de las mutaciones sobre la función del gen. Los ratones transgénicos han sido en particular útiles para estudiar la participación de los receptores de célula T y de célula B en el desarrollo de linfocitos (cap. 7).

A-47 Deleción de gen por medio de alteración dirigida

En muchos casos, las funciones de un gen particular sólo pueden entenderse por completo si puede obtenerse un animal mutante que no exprese el gen. Aunque solían descubrirse genes con identificación de los fenotipos mutantes, ahora es mucho más frecuente descubrir y aislar el gen normal y luego determinar su función al reemplazarlo *in vivo* por una copia defectuosa. Este procedimiento se conoce como **deleción de gen**, y se ha hecho posible por dos avances bastante recientes: una estrategia potente para seleccionar mutación dirigida por medio de recombinación homóloga, y el desarrollo de líneas de crecimiento continuo de **células progenitoras embrionarias (células ES)**. Éstas son células embrionarias que, en el momento de la implantación del blastocisto, pueden dar lugar a todas las líneas de célula en un ratón quimérico.

La técnica de **dirección de gen** aprovecha el fenómeno conocido como **recombinación homóloga** (fig. A-45). Copias clonadas del gen blanco se alteran para hacerlas no funcionales, y después se reintroducen en la célula ES, donde se recombinan con el gen homólogo en el genoma de la célula, lo que reemplaza el gen normal por una copia no funcional. La recombinación homóloga es un evento raro en células de mamíferos y, de esta manera, se requiere una estrategia de selección poderosa para detectar las células en las cuales ha ocurrido. Con mayor frecuencia, la construcción de gen introducida tiene alteración de su secuencia por un gen insertado que codifica resistencia a antibiótico, como el que codifica resistencia a neomicina. Si esta construcción pasa por recombinación homóloga con la copia endógena del gen, el gen endógeno se altera, pero el gen que codifica la resistencia al antibiótico permanece funcional, lo que permite que las células que han incorporado el gen se seleccionen en cultivo para resistencia al fármaco G418, que es similar a la neomicina. No obstante, la resistencia a antibiótico por sí sola sólo muestra que las células han captado e integrado el gen que codifica resistencia a la neomicina. A fin de seleccionar las células en las cuales ha ocurrido recombinación homóloga, los extremos de la construcción por lo general portan el gen que codifica cinasa de timidina del virus del herpes simple (HSV-tk). Las células que incorporan DNA al azar por lo general retienen toda la construcción de DNA, incluso del HSV-tk, en tanto que la recombinación homóloga entre la construcción y el DNA celular, el resultado deseado, comprende el intercambio

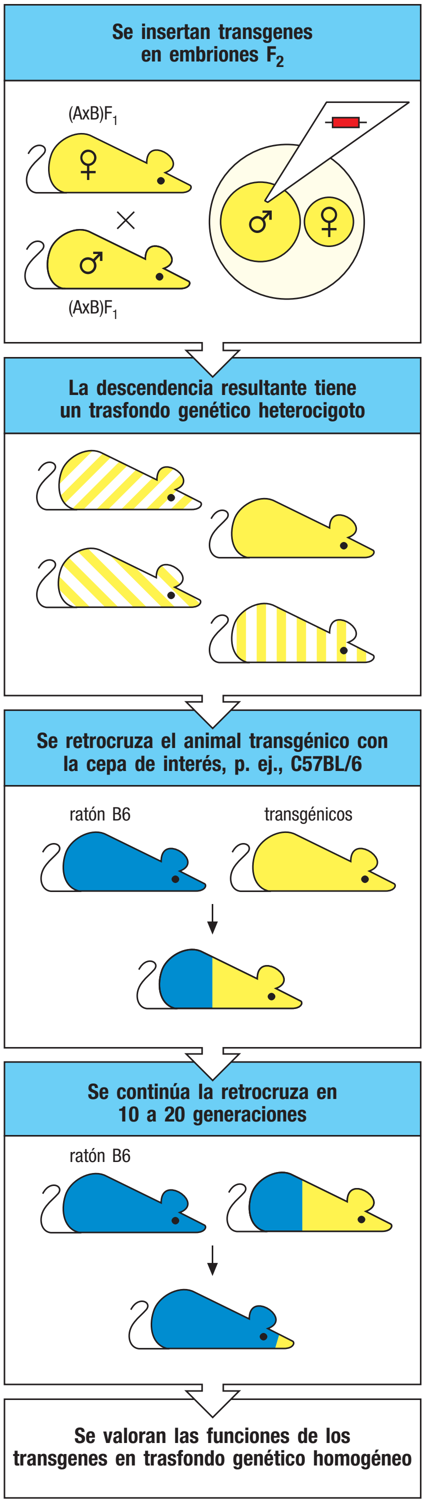

Se insertan transgenes en embriones F_2
(AxB)F_1
♀
×
♂
(AxB)F_1
♂
♀
La descendencia resultante tiene un trasfondo genético heterocigoto
Se retrocruza el animal transgénico con la cepa de interés, p. ej., C57BL/6
ratón B6
transgénicos
Se continúa la retrocruza en 10 a 20 generaciones
ratón B6
Se valoran las funciones de los transgenes en trasfondo genético homogéneo

Fig. A-44. La crianza de cepas de ratones coisogénicas o congénicas. Las cepas de ratón transgénico se efectúan de modo sistemático en ratones F2. Para producir ratones en un trasfondo de endogamia, el transgén se retrocruza de manera introgresiva hacia una cepa estándar, por lo general C57BL/6 (B6). La presencia del transgén se rastrea al efectuar PCR en DNA genómico extraído de la cola de ratones jóvenes. Después de 10 generaciones de retrocruza, los ratones son idénticos desde el punto de vista genético en más de 99%, de modo que cualquier diferencia observada entre los ratones probablemente se deba al transgén en sí. Puede usarse la misma técnica para difundir una deleción de gen hacia una cepa estándar de ratones, puesto que casi todas las deleciones de gen se hacen en la cepa 129 de ratones (fig. A-46). Los ratones después se entrecruzan y los ratones homocigotos con deleción se detectan por la falta de una copia intacta del gen de interés (detectado con PCR).

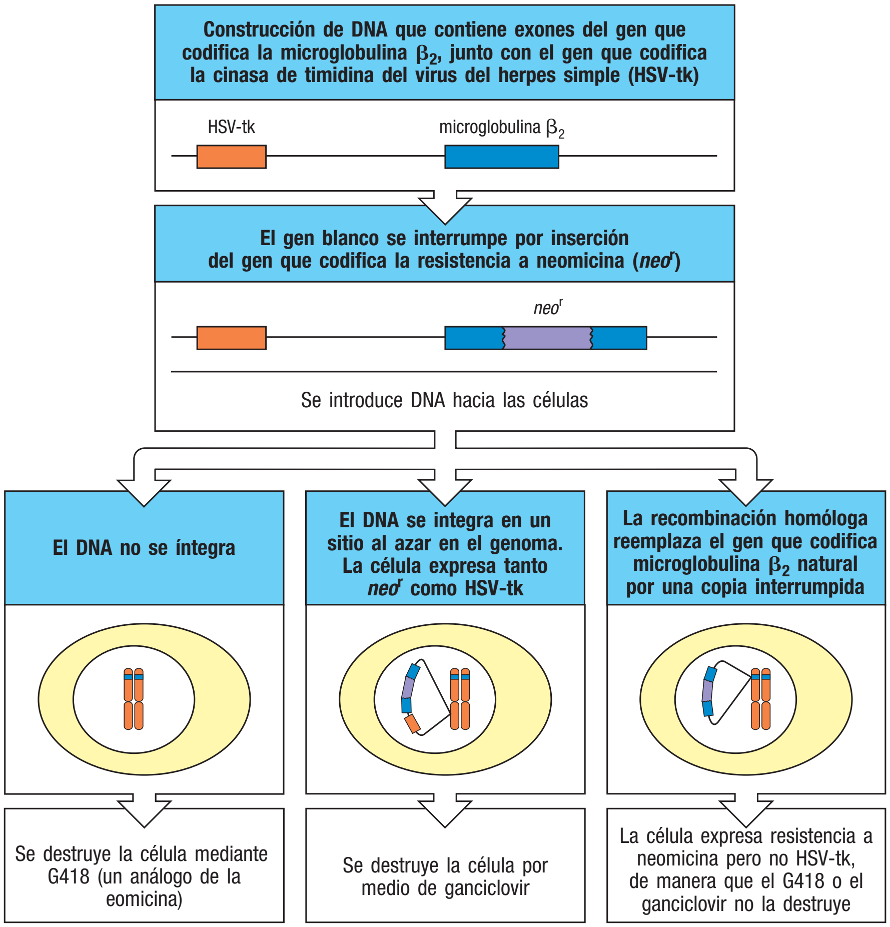

Construcción de DNA que contiene exones del gen que codifica la microglobulina β_2, junto con el gen que codifica la cinasa de timidina del virus del herpes simple (HSV-tk)
HSV-tk
microglobulina β_2
El gen blanco se interrumpe por inserción del gen que codifica la resistencia a neomicina (*neo*^{r})
neo^r
Se introduce DNA hacia las células
El DNA no se íntegra
El DNA se integra en un sitio al azar en el genoma. La célula expresa tanto *neo*^{r} como HSV-tk
La recombinación homóloga reemplaza el gen que codifica microglobulina β_2 natural por una copia interrumpida
Se destruye la célula mediante G418 (un análogo de la eomicina)
Se destruye la célula por medio de ganciclovir
La célula expresa resistencia a neomicina pero no HSV-tk, de manera que el G418 o el ganciclovir no la destruye

Fig. A-45. La deleción de genes específicos puede lograrse mediante recombinación homóloga. Cuando fragmentos de DNA se introducen hacia células, pueden integrarse hacia el DNA celular de dos maneras. Si se insertan al azar hacia sitios de roturas de DNA, por lo general se integra el fragmento entero, a menudo en varias copias. De cualquier modo, el DNA extracromosómico también puede pasar por recombinación homóloga con la copia celular del gen, en cuyo caso sólo la región central, homóloga, se incorpora hacia el DNA celular. La inserción de un gen marcador seleccionable, como el que codifica la resistencia a neomicina (neo^r) hacia la región codificadora de un gen no evita recombinación homóloga, y logra dos objetivos. En primer lugar, cualquier célula que ha integrado el DNA inyectado está protegida contra el antibiótico parecido a neomicina G418. En segundo lugar, cuando el gen se recombina con DNA celular homólogo, el gen neo^r altera la secuencia codificadora del gen celular modificado. Los recombinantes homólogos pueden distinguirse de las inserciones al azar si el gen que codifica la cinasa de timidina de virus del herpes simple (HSV-tk) se coloca en uno o en ambos extremos de la construcción de DNA, lo que a menudo se conoce como una “construcción de dirección” porque dirige el gen celular. En integraciones de DNA al azar, se retiene HSV-tk. Esta última hace a la célula sensible al antivírico ganciclovir. Sin embargo, dado que la HSV-tk no es homóloga al DNA blanco, se pierde de recombinantes homólogos. De este modo, las células que han pasado por recombinación homóloga muestran resistencia singular tanto a G418 como al ganciclovir, y sobreviven en una mezcla de ambos antibióticos. La presencia del gen alterado tiene que confirmarse por medio de electrotransferencia Southern o mediante PCR usando preparadores en el gen neo^r y en el DNA celular que yace fuera de la región usada en la construcción de dirección. Al usar dos genes de resistencia diferentes es posible alterar las dos copias celulares de un gen, lo que hace un mutante con deleción (que no se muestra).

de secuencias de DNA homólogas de modo que se eliminan los genes HSV-tk no homólogos en los extremos de la construcción. Las células que portan HSV-tk se destruyen mediante el antivírico ganciclovir y, así, las células con recombinaciones homólogas tienen la característica singular de ser resistentes tanto a la neomicina como al aciclovir, lo que permite que se seleccionen con eficiencia cuando se añaden estos fármacos a los cultivos (fig. A-45).

Esta técnica puede usarse para producir células mutantes homocigotas en las cuales pueden analizarse los efectos de la deleción de un gen específico. Las células diploides en las cuales ambas copias de un gen se han mutado por medio de recombinación homóloga pueden seleccionarse luego de transfección con una mezcla de construcciones en las cuales el gen al cual se va a dirigir el procedimiento se ha alterado mediante uno u otro de dos diferentes genes que codifican resistencia a antibióticos. Una vez que se obtiene una célula mutante con un defecto funcional, el defecto puede atribuirse en definitiva al gen mutante si el fenotipo mutante se puede revertir con una copia del gen normal introducido por transfección hacia la célula mutante. La restitución de la función significa que el defecto en el gen mutante se ha complementado por la función del gen normal. Esta técnica es muy potente y permite que el gen que se está transfiriendo sea mutado de maneras precisas para determinar cuáles partes de la proteína se requieren para función.

Para efectuar deleción de un gen *in vivo*, sólo es necesario alterar una copia del gen celular en una célula ES. Las células ES que portan el gen mutante se producen por medio de mutación dirigida (fig. A-45), y se inyectan en un blastocisto que se reimplanta en el útero. Las células que portan el gen alterado quedan incorporadas en el embrión en desarrollo y contribuyen a todos los tejidos de la descendencia quimérica resultante, incluso los de la línea germinal. En consecuencia, el gen mutado puede transmitirse a parte de la descendencia de la quimera original, y la difusión adicional del gen mutante hacia homocigosidad produce ratones que carecen por completo de expresión de ese producto génico particular (fig. A-46). A continuación se pueden estudiar los efectos de la falta de función del gen. Además, las partes del gen que son esenciales para su función se pueden identificar al determinar si es posible restituir la función al introducir diferentes copias mutadas del gen de regreso hacia el genoma mediante transgénesis. La manipulación del genoma de ratón por medio de deleción de gen y transgénesis está revolucionando el entendimiento de la función de genes individuales en el desarrollo y la función de linfocitos.

Dado que las células ES de uso más frecuente se derivan de una cepa poco caracterizada de ratón conocida como cepa 129, el análisis de la función de una deleción de gen a menudo requiere retrocruza extensa hacia otra cepa, del mismo modo que en ratones transgénicos (fig. A-44). Es posible rastrear la presencia de la copia mutante del gen por la presencia del gen *neo*^{r}. Después de retrocruza suficiente, los ratones se entrecruzan para producir mutantes sobre un trasfondo genético estable.

Un problema con deleciones de gen surge cuando la función del gen es esencial para la supervivencia del animal; en esos casos el gen se denomina **gen letal recesivo**, y es imposible producir animales homocigotos. Sin embargo, al hacer quimeras con ratones que tienen deficiencia de células B y T, es posible analizar la función de genes letales recesivos en células linfoides. Para hacer esto, se inyectan células ES homocigotas con mutaciones de pérdida de función letal, en el blastocisto de ratón que carece de la capacidad para reordenar sus genes que codifican receptores de antígeno por una mutación en los genes activadores de recombinasa (ratones con deleción de *RAG*). A medida que se desarrollan estos embriones quiméricos, las células con deficiencia de *RAG* pueden compensar para cualquier falla del desarrollo originada por la deleción de gen en las células ES en todas las líneas excepto en la linfoide. En tanto las células ES mutadas pueden desarrollarse hacia progenitores hematopoyéticos en la médula ósea, los embriones sobrevivirán y todos los linfocitos en el ratón quimérico resultante se derivarán de las células EC mutantes (fig. A-47).

Una segunda técnica poderosa logra deleción de gen específica para tejido o regulada desde el punto de vista del desarrollo al emplear las secuencias de DNA y enzimas usadas por el bacteriófago P1 para separarse del genoma de una célula hospedadora. El DNA de bacteriófago P1 integrado está flanqueado por secuencias de señal de recombinación llamadas sitios *loxP*. Una recombinasa, Cre, reconoce estos sitios, corta el DNA y une los dos extremos; de esta manera divide el

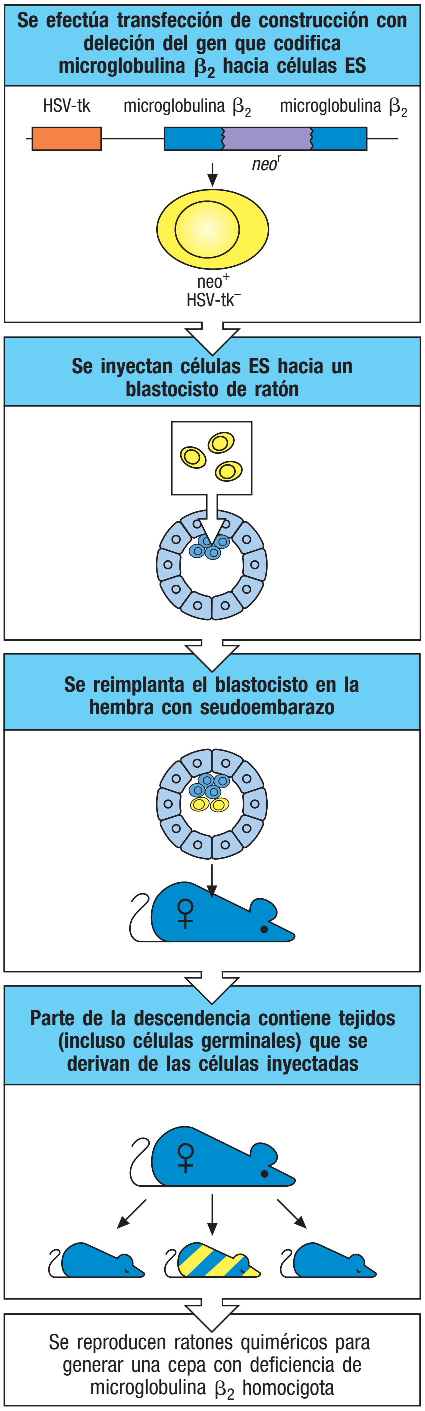

Se efectúa transfección de construcción con deleción del gen que codifica microglobulina β_2 hacia células ES
HSV-tk
microglobulina β_2
microglobulina β_2
neo^{r}
neo^{+}
HSV-tk^{-}
Se inyectan células ES hacia un blastocisto de ratón
Se reimplanta el blastocisto en la hembra con seudoembarazo
♀
Parte de la descendencia contiene tejidos (incluso células germinales) que se derivan de las células inyectadas
♀
Se reproducen ratones quiméricos para generar una cepa con deficiencia de microglobulina β_2 homocigota

Fig. A-46. La deleción de gen en células progenitoras embrionarias permite producir ratones mutantes. Genes específicos pueden desactivarse por medio de recombinación homóloga en cultivos de células progenitoras embrionarias (células ES). La recombinación homóloga se lleva a cabo como se describió en la figura A-45. En este ejemplo, el gen que codifica la microglobulina β_2 en células ES se altera por recombinación homóloga con una construcción de dirección. Sólo es necesario alterar una copia única del gen. Las células ES en las cuales ha tenido lugar la recombinación homóloga se inyectan hacia blastocistos de ratón. Si las células ES mutantes dan lugar a células germinales en los ratones quiméricos resultantes (con franjas en la figura), el gen mutante se puede transferir hacia su descendencia. Al realizar las cruzas para lograr que el gen mutante tenga un patrón homocigoto, se genera un fenotipo mutante. Estos ratones mutantes por lo general son de la cepa 129, puesto que la deleción génica por lo general se efectúa en células ES derivadas de la cepa de ratones 129. En este caso, el ratón mutante homocigoto carece de moléculas MHC de clase I en sus células, dado que dichas moléculas tienen que formar pares con microglobulina β_2 para la expresión de superficie. Más tarde, los ratones con deficiencia de microglobulina β_2 se pueden cruzar con ratones transgénicos para obtener mutantes más sutiles del gen que sufrió deleción, lo que permite probar *in vivo* el efecto de esos mutantes.

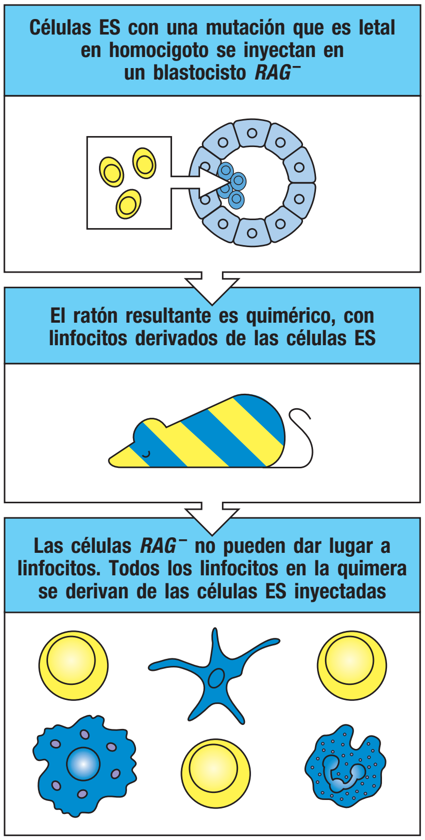
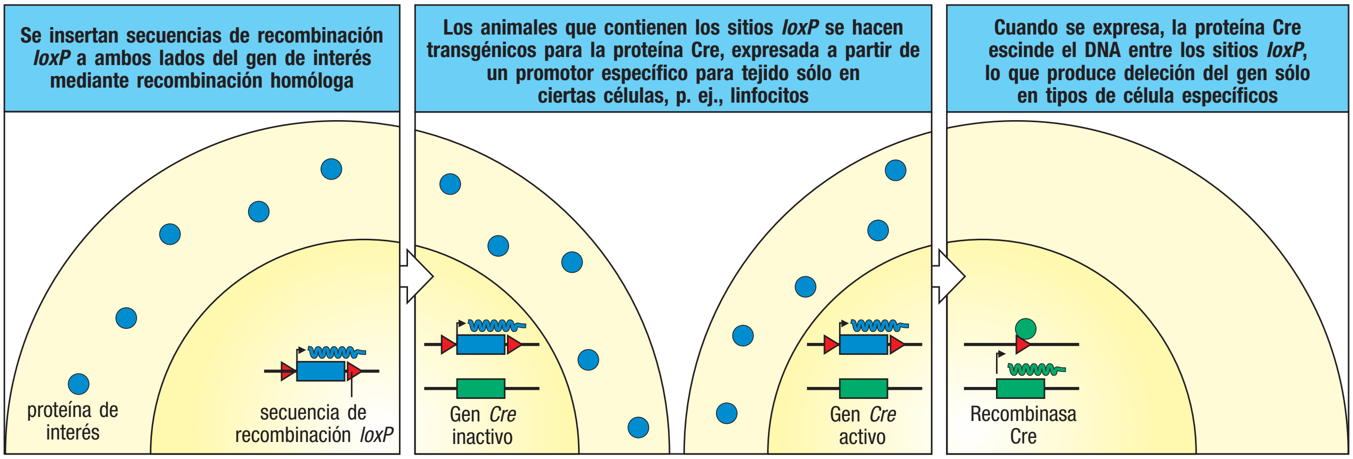

Células ES con una mutación que es letal en homocigoto se inyectan en un blastocisto *RAG*⁻
El ratón resultante es quimérico, con linfocitos derivados de las células ES
Las células *RAG*⁻ no pueden dar lugar a linfocitos. Todos los linfocitos en la quimera se derivan de las células ES inyectadas

Fig. A-47. Se puede estudiar la participación de genes letales recesivos en la función de los linfocitos usando ratones quiméricos con deficiencia de RAG. Se inyectan células ES homocigotas para la mutación letal en un blastocisto que tiene deficiencia de RAG (panel superior). Las células con deficiencia de RAG pueden dar lugar a todos los tejidos de un ratón normal, excepto linfocitos y, así, pueden compensar cualquier deficiencia del desarrollo potencial de las células ES mutantes (panel central). Si las células ES mutantes tienen la capacidad para diferenciarse hacia células progenitoras hematopoyéticas, es decir, si la función de gen que ha sufrido deleción no es esencial para esta vía de desarrollo, todos los linfocitos en el ratón quimérico se derivarán de las células ES (panel inferior), puesto que los ratones con deficiencia de RAG no pueden producir linfocitos por sí solos.

DNA interpuesto en la forma de un círculo. Este mecanismo puede adaptarse para permitir la deleción de genes específicos en un animal transgénico sólo en ciertos tejidos o en ciertos momentos en el desarrollo. Primero, sitios *loxP* que flanquean un gen, o quizá sólo un exón único, se introducen mediante recombinación homóloga (fig. A-48). Por lo general, la introducción de estas secuencias hacia DNA flanqueador o intrónico no altera la función normal del gen. Los ratones que contienen esos genes mutantes *loxP* a continuación se pueden aparear con ratones transgénicos para la recombinasa Cre, bajo el control de un promotor específico para tejido o inducible. Cuando la recombinasa Cre es activa, sea en el tejido apropiado o cuando se induce, escinde el DNA entre los sitios *loxP* insertados, lo que desactiva el gen o el exón. De este modo, por ejemplo, al usar un promotor específico para célula T para impulsar la expresión de la recombinasa Cre, puede efectuarse deleción de un gen sólo en células T, mientras que permanece funcional en todas las otras células del animal. Esta es una técnica genética en extremo potente que si bien aún está en sus inicios, se usó para demostrar la importancia de los receptores de célula B en la supervivencia de células B. Es seguro que dará resultados interesantes en el futuro.

Fig. A-48. El sistema de recombinación de bacteriófago P1 puede usarse para eliminar genes en líneas de células particulares. La proteína del bacteriófago P1, Cre, escinde DNA que está unido a la secuencia de señales de recombinación llamadas secuencias loxP. Estas secuencias pueden introducirse en ambos extremos de un gen por medio de recombinación homóloga (panel izquierdo). Los animales que portan genes flanqueados por loxP también pueden hacerse transgénicos para el gen que codifica la proteína Cre, que se coloca bajo el control de un promotor específico para tejido, de manera que sólo se expresa en ciertas células o sólo en ciertos momentos durante el desarrollo (panel central). En las células en las cuales se expresa la proteína Cre, reconoce las secuencias loxP, y escinde el DNA que yace entre ellas (panel derecho). De este modo, se puede efectuar deleción de genes individuales sólo en ciertos tipos de células o sólo en ciertos momentos. De esta manera, los genes que son esenciales para el desarrollo normal de un ratón se pueden analizar respecto a su función en el animal desarrollado, o en tipos de célula específicos, o en ambos. Los genes se muestran como cuadros, el RNA como espirales, y las proteínas como círculos de colores.


Se insertan secuencias de recombinación *loxP* a ambos lados del gen de interés mediante recombinación homóloga
proteína de interés
secuencia de recombinación *loxP*
Los animales que contienen los sitios *loxP* se hacen transgénicos para la proteína Cre, expresada a partir de un promotor específico para tejido sólo en ciertas células, p. ej., linfocitos
Gen *Cre* inactivo
Gen *Cre* activo
Cuando se expresa, la proteína Cre escinde el DNA entre los sitios *loxP*, lo que produce deleción del gen sólo en tipos de célula específicos
Recombinasa Cre

APÉNDICES
II a V

Apéndice II. Antígenos CD

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD1a,b,c,d	Timocitos corticales, en células de Langerhans, células dendríticas, células B (CD1c), epitelio intestinal, músculo liso, vasos sanguíneos (CD1b)	43 a 49	Molécula parecida a MHC clase I, relacionada con microglobulina β_2. Tiene una función especializada en la presentación de antígenos lípidos		Inmunoglobulina
CD2	Células T, timocitos, células NK	45 a 58	Molécula de adherencia, unión a CD58 (LFA-3). Se une a Lck dentro de las células, y activa células T	T11, LFA-2	Inmunoglobulina
CD3	Timocitos, células T	γ: 25 a 28 δ: 20 ε: 20	Se relaciona con el receptor de antígeno de célula T (TCR). Se requiere para expresión de superficie celular del TCR, y para la transducción de señal por el mismo	T3	Inmunoglobulina
CD4	Subgrupos de timocito, células T_H1 y T_H2 (alrededor de dos tercios de las células T periféricas), monocitos, macrófagos	55	Correceptor para moléculas de MHC clase II. Se une a Lck en la cara citoplásmica de la membrana. Receptor para gp120 de VIH-1 y VIH -2	T4, L3T4	Inmunoglobulina
CD5	Timocitos, células T, subgrupo de células B	67		T1, Ly1	Receptor recolector
CD6	Timocitos, células T, células B en leucemia linfática crónica	100 a 130	Se une a CD166	T12	Receptor recolector
CD7	Células hematopoyéticas pluripotenciales, timocitos, células T	40	Se desconocen, el dominio citoplásmico se une a la PI 3-cinasa en el momento de la formación de enlaces cruzados. Marcador para leucemia linfática aguda de células T, y leucemias de células madre pluripotenciales		Inmunoglobulina
CD8	Subgrupos de timocitos, células T citotóxicas (aproximadamente un tercio de las células T periféricas)	α: 32 a 34 β: 32 a 34	Correceptor para molécula del MHC clase I. Se une a Lck sobre la cara citoplásmica de la membrana	T8, Lyt2,3	Inmunoglobulina
CD9	Células pre-B, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células T activadas, cerebro y nervios periféricos, músculo liso vascular	24	Media agregación y activación plaquetarias mediante FcγRIIa, quizá participe en la migración celular		Proteína con cuatro dominios transmembrana, también llamada transmembrana 4 (TM4)
CD10	Precursores de células B y T, células del estroma de la médula ósea	100	Zinc metaloproteinasa, marcador para leucemia linfática aguda (ALL) de células pre-B	Endopeptidasa neutra, antígeno de leucemia linfocítica aguda común (CALLA)	
CD11a	Linfocitos, granulocitos, monocitos y macrófagos	180	Subunidad αL de la integrina LFA-1 (relacionada con CD18); se une a CD54 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2), y CD50 (ICAM-3)	LFA-1	Integrina α

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD11b	Células mieloides y NK	170	En subunidad αM de la integrina CR3 (relacionada con CD18): se une a CD54, componente del complemento iC3b, y proteínas de la matriz extracelular	Mac-1	Integrina α
CD11c	Células mieloides	150	Subunidad αX de la integrina CR4 (relacionada con CD18); se une a fibrinógeno	CR4, p150, 95	Integrina α
CD11d	Leucocitos	125	Subunidades αD de integrina; se relaciona con CD18; se une a CD50		Integrina α
CDw12	Monocitos, granulocitos, plaquetas	90 a 120	Se desconocen		
CD13	Células mielomonocíticas	150 a 170	Zinc metaloproteinasa	Aminopeptidasa N	
CD14	Células mielomonocíticas	53 a 55	Receptor para el complejo de lipopolisacárido y proteína de unión a lipopolisacárido (LBP)		
CD15	Neutrófilos, eosinófilos, monocitos		Trisacárido terminal expresado sobre glucolípidos y muchas glucoproteínas de superficie celular	Lewis^x (Le^x)	
CD15s	Leucocitos, endotelio		Ligando para CD62E, P	Sialil-Lewis^x (sLe^x)	Poli-N-acetil-lactosamina
CD15u			CD15 sulfatado		Estructuras de carbohidratos
CD16	Neutrófilos, células NK, macrófagos	50 a 80	Componente de baja afinidad del receptor Fc, FcγRIII, media fagocitosis y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos	FcγRIII	Inmunoglobulina
CDw17	Neutrófilos, monocitos, plaquetas		Lactosil ceramida, un glucoesfingolípido de superficie celular		
CD18	Leucocitos	95	Subunidad β_2 de integrina, se relaciona con CD11a, b, c y d		Integrina β
CD19	Células B	95	Forma complejo con CD21 (CR2) y CD81 (TAPA-1); correceptor para células B: el dominio citoplásmico se une a tirosina cinasas y PI 3-cinasa citoplásmica		Inmunoglobulina
CD20	Células B	33 a 37	Los oligómeros de CD20 pueden formar un canal del Ca^{2+}; posible función en la regulación de la activación de célula B		Contiene cuatro segmentos transmembrana
CD21	Células B maduras, células dendríticas foliculares	145	Receptor para el componente del complemento C3d, virus de Epstein-Barr. Con CD19 y CD81, CD21 forma correceptor para células B	CR2	Proteína de control del complemento (CCP)
CD22	Células B maduras	α: 130 β: 140	Se une a sialoconjugados	BL-CAM	Inmunoglobulina
CD23	Células B maduras, macrófagos activados, eosinófilos, células dendríticas foliculares, plaquetas	45	Receptor de baja afinidad para IgE, regula la síntesis de IgE; ligando para correceptor CD19:CD21:CD81	FcεRII	Lectina tipo C
CD24	Células B, granulocitos	35 a 45	Se desconocen	Posible homólogo humano del antígeno estable al calor (HSA) de ratón	
CD25	Células T activadas, células B y monocitos	55	Cadena α del receptor de IL-2	Tac	CCP
CD26	Células B y T activadas, macrófagos	110	Exopeptidasa, divide dipéptidos X-Pro o X-Ala N terminal desde polipéptidos	Dipeptidil peptidasa IV	Glucoproteína transmembrana tipo II

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD27	Timocitos medulares, células T, células NK, algunas células B	55	Se une a CD70; puede funcionar como un coestimulador para células de T y B		Receptor de TNF
CD28	Subgrupos de células T, células B activadas	44	Activación de células T indiferenciadas, receptor para señal coestimuladora (señal 2) se une a CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2)	Tp44	Inmunoglobulina y CD86 (B7.2)
CD29	Leucocitos	130	Subunidad β_1 de integrina, se asocia con CD49a en integrina VLA-1		Integrina β
CD30	Células T, B y NK activadas, monocitos	120	Se une a CD30L (CD153); la formación de enlaces cruzados con CD30 aumenta la proliferación de células B y T	Ki-1	Receptor de TNF
CD31	Monocitos, plaquetas, granulocitos, subgrupos de células T, células endoteliales	130 a 140	Molécula de adherencia, que media interacciones tanto entre leucocito y endotelio como entre endotelio y endotelio	PECAM-1	Inmunoglobulina
CD32	Monocitos, granulocitos, células B, eosinófilos	40	Receptor Fc de baja afinidad para inmunoglobulina:complejos inmunitarios agregados	FcγRII	Inmunoglobulina
CD33	Células progenitoras mieloides, monocitos	67	Se une a sialoconjugados		Inmunoglobulina
CD34	Precursores hematopoyéticos, endotelio capilar	105 a 120	Ligando para CD62L (L-selectina)		Mucina
CD35	Eritrocitos, células B, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas foliculares	250	Receptor del complemento 1, se une a C3b y C4b, media fagocitosis	CR1	CCP
CD36	Plaquetas, monocitos, células endoteliales	88	Molécula de adherencia plaquetaria; participa en el reconocimiento y la fagocitosis de células que sufrieron apoptosis	GPIV, GPIIIb de plaquetas	
CD37	Células B maduras, células T maduras, células mieloides	40 a 52	Se desconocen, tal vez participe en la transducción de señal; forma complejos con CD53, CD81, CD82, y MHC clase II		Transmembrana 4
CD38	Células B y T tempranas, células T activadas, células B de centro germinal, células plasmáticas	45	NAD glucohidrolasa, incrementa la proliferación de células B	T10	
CD39	Células B activadas, células NK activadas, macrófagos, células dendríticas	78	Se desconocen, quizá medie adherencia de células B		
CD40	Células B, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales basales	48	Se une a CD154 (CD40L); receptor para señal coestimuladora para células B, promueve el crecimiento, la diferenciación y el cambio de isotipo de células B, y producción de citocina por macrófagos y células dendríticas		Receptor de TNF
CD41	Plaquetas, megacariocitos	Dímero: GPIIba: 125 GPIIbb: 22	Integrina αIIb, se asocia con CD61 para formar el GPIIb, se une a fibrinógeno, fibronectina, factor de von Willebrand, y trombospondina	GPIIb	Integrina α
CD42a,b,c,d	Plaquetas, megacariocitos	a: 23 b: 135, 23 c: 22 d: 85	Se une a factor de von Willebrand, trombina; esencial para la adherencia de plaquetas en sitios de lesión	a: GPIX b: GPIbα c: GPIbβ d: GPV	Repetición rica en leucina
CD43	Leucocitos, excepto células B en reposo	115 a 135 (neutrófilos) 95 a 115 (células T)	Tiene estructura extendida, aprox. 45 nm de largo, y puede ser antiadhesivo	Leucosialina, sialoforina	Mucina
CD44	Leucocitos, eritrocitos	80 a 95	Se une a ácido hialurónico, media la adherencia de leucocitos	Antígeno Hermes, Pgp-1	Proteína de enlace

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD45	Todas las células hematopoyéticas	180 a 240 (múltiples isoformas)	Tirosina fosfatasa, aumenta la emisión de señales por medio de receptor de antígeno de células B y T, múltiples isoformas se originan por empalme alternativo (véase más adelante)	Antígeno común de leucocito (LCA). T200, B220	Fibronectina tipo III
CD45RO	Subgrupos de células T, subgrupos de células B, monocitos, macrófagos	180	Isoforma de CD45 que contiene ninguno de los exones A, B y C		Fibronectina tipo II
CD45RA	Células B, subgrupos de células T (células T indiferenciadas), monocitos	205 a 220	Isoformas de CD45 que contienen el exón A		Fibronectina tipo II
CD45RB	Subgrupos de células T, células B, monocitos, macrófagos, granulocitos	190 a 220	Isoformas de CD45 que contienen el exón B	T200	Fibronectina tipo II
CD46	Células nucleadas hematopoyéticas y no hematopoyéticas	56/66 (variantes de empalmes)	Proteína cofactor de membrana, se une a C3b y C4b para permitir su degradación por el factor I	MCP	CCP
CD47	Todas las células	47–52	Molécula de adherencia, receptor de trombospondina	IAP, MER6, OA3	Superfamilia de inmunoglobulina
CD48	Leucocitos	40–47	Ligando putativo para CD244	Blasto-1	Inmunoglobulina
CD49a	Células T activadas, monocitos, células neuronales, músculo liso	200	Integrina α1, se relaciona con CD29, se une al colágeno, laminina-1	VLA-1	Integrina α
CD49b	Células B; monocitos; plaquetas; megacariocitos; células neuronales, epiteliales y endoteliales; osteoclastos	160	Integrina α2, se relaciona con CD29, se une a colágeno, laminina	VLA-2, GPIa de plaqueta	Integrina α
CD49c	Células B, muchas células adherentes	125, 30	Integrina α3, se relaciona con CD29, se une a laminina-5, fibronectina, colágeno, entactina, invasina	VLA-3	Integrina α
CD49d	Distribución amplia, incluye células B, timocitos, monocitos, granulocitos, células dendríticas	150	Integrina α4, se relaciona con CD29, se une a fibronectina, MAdCAM-1, VCAM-1	VLA-4	Integrina α
CD49e	Distribución amplia, incluye células T de memoria, monocitos, plaquetas	135, 25	Integrina α5, se relaciona con CD29, se une a fibronectina, invasina	VLA-5	Integrina α
CD49f	Linfocitos T, monocitos, plaquetas, megacariocitos, trofoblastos	125, 25	Integrina α6, se relaciona con CD29, se une a laminina, invasina, merosina	VLA-6	Integrina α
CD50	Timocitos, células T, células B, monocitos, granulocitos	130	Se une a integrina CD11a/CD18	ICAM-3	Inmunoglobulina
CD51	Plaquetas, megacariocitos	125, 24	Integrina αV, se relaciona con CD61, se une a vitronectina, factor de von Willebrand, fibrinógeno y trombospondina; puede ser receptor para células apoptósicas	Receptor de vitronectina	Integrina α
CD52	Timocitos, células T, células B (no células plasmáticas), monocitos, granulocitos, espermatozoides	25	Se desconocen, blanco para anticuerpos usados con fines terapéuticos para agotar células T de la médula ósea	CAMPATH-1, HE5	
CD53	Leucocitos	35 a 42	Se desconocen	MRC OX44	Transmembrana 4
CD54	Células hematopoyéticas y no hematopoyéticas	75 a 115	Molécula de adherencia intercelular (ICAM)-1 se une a CD11a/CD18, integrina (LFA-1) e integrina CD11b/CD18 (Mac-1), receptor para rinovirus	ICAM-1	Inmunoglobulina
CD55	Células hematopoyéticas y no hematopoyéticas	60 a 70	Factor acelerador de la descomposición (DAF), se une a C3b, desensambla la C3/C5 convertasa	DAF	CCP
CD56	Células NK	135 a 220	Isoforma de molécula de adherencia celular neural (NCAM), molécula de adherencia	NKH-1	Inmunoglobulina
CD57	Células NK, subgrupos de células T, células B y monocitos		Oligosacárido, se encuentra en muchas glucoproteínas de superficie celular	HNK-1, Leu-7	

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD58	Células hematopoyéticas y no hematopoyéticas	55 a 70	Antígeno relacionado con la función de leucocito-3 (LFA-3), se une a CD2, molécula de adherencia	LFA-3	Inmunoglobulina
CD59	Células hematopoyéticas y no hematopoyéticas	19	Se une a los componentes del complemento C8 y C9, bloquea el montaje de complejo de ataque a membrana	Protectina, inhibidor de Mac	Ly-6
CD60a			Disialil gangliósido D3 (GD3)		Estructuras de carbohidrato
CD60b			9-*O*-acetil-GD3		Estructuras de carbohidrato
CD60c			7-*O*-acetil-GD3		Estructuras de carbohidrato
CD61	Plaquetas, megacariocitos, macrófagos	110	Subunidad $\beta 3$ de integrina, se relaciona con CD41 (GPIIb/IIIa) o CD51 (receptor de vitronectina)		Integrina β
CD62E	Endotelio	140	Molécula de adherencia de leucocito a endotelio (ELAM), se une a sialil-Lewis^X, media la interacción rodante de neutrófilos sobre el endotelio	ELAM-1, E-selectina	Lectina tipo C, EGF y CCP
CD62L	Células B, células T, monocitos, células NK	150	Molécula de adherencia de leucocito (LAM), se une a CD34, GlyCAM, media interacciones rodantes con el endotelio	LAM-1, L-selectina, LECAM-1	Lectina tipo C, EGF y CCP
CD62P	Plaquetas, megacariocitos, endotelio	140	Molécula de adherencia, se une a CD162 (PSGL-1), media la interacción de plaquetas con células endoteliales, monocitos y leucocitos rodantes sobre endotelio	P-selectina, PADGEM	Lectina tipo C, EGF y CCP
CD63	Plaquetas activadas, monocitos, macrófagos	53	Se desconocen, es proteína de membrana lisosómica translocada hacia la superficie celular después de activación	Antígeno de activación de plaquetas	Transmembrana 4
CD64	Monocitos, macrófagos	72	Receptor de afinidad alta por IgG, se une a IgG3 > IgG1 > IgG4 >>> IgG2, media fagocitosis, captación de antígeno, ADCC	FcγRI	Inmunoglobulina
CD65	Células mieloides		Componente oligosacárido de una ceramida dodecasacárido		
CD66a	Neutrófilos	160 a 180	Se desconoce, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (CEA) (véase más adelante)	Glucoproteína biliar-1 (BGP-1)	Inmunoglobulina
CD66b	Granulocitos	95 a 100	Se desconoce, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (CEA)	Antes CD67	Inmunoglobulina
CD66c	Neutrófilos, carcinoma de colon	90	Se desconoce, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (CEA)	Antígeno de reacción cruzada inespecífico (NCA)	Inmunoglobulina
CD66d	Neutrófilos	30	Se desconoce, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (CEA)		Inmunoglobulina
CD66e	Epitelio del colon de adulto, carcinoma de colon	180 a 200	Se desconoce, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (CEA)	Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Inmunoglobulina
CD66f	Se desconoce		Se desconoce, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (CEA)	Glucoproteína específica para embarazo	Inmunoglobulina
CD68	Monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, linfocitos grandes	110	Se desconoce	Macrosialina	Mucina

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD69	Células T y B activadas, macrófagos activados y células NK	28, 32 homodímero	Se desconocen, antígeno de activación temprana	Molécula inductora de activación (AIM)	Lectina tipo C
CD70	Células T y B activadas, y macrófagos	75, 95, 170	Ligando para CD27, tal vez funcione en la coestimulación de células B y T	Ki-24	TNF
CD71	Todas las células en proliferación; por ende, leucocitos activados	95 homodímero	Receptor de transferrina	T9	
CD72	Células B (no células plasmáticas)	42 homodímero	Se desconocen	Lyb-2	Lectina tipo C
CD73	Subgrupos de células B, subgrupos de células T	69	Ecto-5'-nucleotidasa, desfosforila nucleótidos para permitir la captación de nucleósido		
CD74	Células B, macrófagos, monocitos, células positivas para MHC clase II	33, 35, 41, 43 (inicio y empalme alternativos)	Cadena invariable relacionada con el MHC clase II	Ii, Iγ	
CD75	Células B maduras, subgrupos de células T		Lactosaminas, ligando para CD22, media la adherencia entre una célula B y otra		
CD75s			Lactosaminas α-2,6-sialiladas		Estructuras de carbohidrato
CD77	Células B de centro germinal		Glucoesfingolípido neutro (Galα1 $\rightarrow$ 4Galβ1 $\rightarrow$ 4Galβ1 $\rightarrow$ ceramida), se une a toxina Shiga, la formación de enlaces cruzados induce apoptosis	Globotriaocil-ceramida (Gb3) grupo sanguíneo Pk	
CD79α,β	Células B	α: 40 a 45 β: 37	Componentes de receptor de antígeno de célula B análogo a CD3, se requiere para expresión de superficie celular y transducción de señal	Igα, Igβ	Inmunoglobulina
CD80	Subgrupo de células B	60	Coestimulador, ligando para CD28 y CTLA-4	B7 (ahora B7.1), BB1	Inmunoglobulina
CD81	Linfocitos	26	Se asocia con CD19, CD21 para formar correceptor de célula B	Blanco de anticuerpo antiproliferativo (TAPA-1)	Transmembrana 4
CD82	Leucocitos	50 a 53	Se desconocen	R2	Transmembrana 4
CD83	Células dendríticas, células B, células de Langerhans	43	Se desconocen	HB15	Inmunoglobulina
CDw84	Monocitos, plaquetas, células B circulantes	73	Se desconocen	GR6	Inmunoglobulina
CD85	Células dendríticas		Familia de ILT/LIR	GR4	Superfamilia de inmunoglobulina
CD86	Monocitos, células B activadas, células dendríticas	80	Ligando para CD28 y CTLA4	B7.2	Inmunoglobulina
CD87	Granulocitos, monocitos, macrófagos, células T, células NK, amplia variedad de tipos de células no hematopoyéticas	35 a 59	Receptor para activador de plasminógeno urocinasa	uPAR	Ly-6
CD88	Leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, células cebadas	43	Receptor para componente del complemento C5a	C5aR	Receptor acoplado a proteína G
CD89	Monocitos, macrófagos, granulocitos, neutrófilos, subgrupos de células B, subgrupos de células T	50 a 70	Receptor de IgA	FcαR	Inmunoglobulina
CD90	Protimocitos CD34^{+} (de ser humano), timocitos, células T (de ratón)	18	Se desconocen	Thy-1	Inmunoglobulina
CD91	Monocitos, muchas células no hematopoyéticas	515, 85	Receptor de α2-macroglobulina		EGF, receptor de LDL

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD92	Neutrófilos, monocitos, plaquetas, endotelio	70	Se desconocen	GR9	
CD93	Neutrófilos, monocitos, endotelio	120	Se desconocen	GR11	
CD94	Subgrupos de células T, células NK	43	Se desconocen	KP43	Lectina tipo C
CD95	Amplia variedad de líneas de células, la distribución *in vivo* es incierta	45	Se une a ligando Fas parecido a TNF, induce apoptosis	Apo-1, Fas	Receptor de TNF
CD96	Células T activadas, células NK	160	Se desconocen	Expresión tardía incrementada de activación de células T (TACTILE)	Inmunoglobulina
CD97	Células B y T activadas, monocitos, granulocitos	75 a 85	Se une a CD55	GR1	EGF, receptor acoplado a proteína G
CD98	Células T, células B, células asesinas naturales, granulocitos, todas las líneas de células de ser humano	80, 45 heterodímero	Puede ser transportador de aminoácido	4F2, FRP-1	
CD99	Linfocitos de sangre periférica, timocitos	32	Se desconocen	MIC2, E2	
CD100	Células hematopoyéticas	150 homodímero	Se desconocen	GR3	Semaforina
CD101	Monocitos, granulocitos, células dendríticas, células T activadas	120 homodímero	Se desconocen	BPC#4	Inmunoglobulina
CD102	Linfocitos en reposo, monocitos, células del endotelio vascular (más fuerte)	55 a 65	Se une a CD11a/CD18 (LFA-1) pero no a CD11b/CD18 (Mac-1)	ICAM-2	Inmunoglobulina
CD103	Linfocitos intraepiteliales, 2 a 6% de linfocitos de sangre periférica	150, 25	Integrina αE	HML-1, α6, integrina αE	Integrina α
CD104	Timocitos $CD4^-$ $CD8^-$; células neuronales, epiteliales y algunas endoteliales; células de Schwann; trofoblastos	220	La integrina β40 se asocia con CD49f, se une a lamininas	Integrina β4	Integrina β
CD105	Células endoteliales, monocitos y macrófagos activados, subgrupos de células de la médula ósea	90 homodímero	Se une a TGF-β	Endoglina	
CD106	Células endoteliales	100 a 110	Molécula de adherencia, ligando para la VLA-4 (integrina $\alpha_4\beta_1$)	VCAM-1	Inmunoglobulina
CD107a	Plaquetas activadas, células T activadas, neutrófilos activados, endotelio activado	110	Se desconocen, es proteína de membrana lisosómica translocada hacia la superficie celular luego de activación	Proteína de membrana relacionada lisosómica-1 (LAMP-1)	
CD107b	Plaquetas activadas, células T activadas, neutrófilos activados, endotelio activado	120	Se desconocen, es proteína de membrana lisosómica translocada hacia la superficie celular después de activación	LAMP-2	
CD108	Eritrocitos, linfocitos circulantes, linfoblastos	80	Se desconocen	GR2, antígeno de grupo sanguíneo John Milton-Hagen	
CD109	Células T activadas, plaquetas activadas, endotelio vascular	170	Se desconocen	Factor de activación de plaquetas, GR56	
CD110	Plaquetas		MPL, TPO R		
CD111	Células mieloides		PPR1/Nectina1		
CD112	Células mieloides		PRR2		
CD114	Granulocitos, monocitos	150	Receptor de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)		Inmunoglobulina, fibronectina tipo III

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD115	Monocitos, macrófagos	150	Receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)	M-CSFR, c-fms	Inmunoglobulina, tirosina cinasa
CD116	Monocitos, neutrófilos, eosinófilos, endotelio	70 a 85	Cadena α del receptor de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)	GM-CSFRα	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD117	Progenitores hematopoyéticos	145	Receptor del factor de célula madre (SCF)	c-Kit	Inmunoglobulina, tirosina cinasa
CD118	Expresión celular amplia		Receptor de interferón-α, β	IFN-α, βR	
CD119	Macrófagos, monocitos, células B, endotelio	90 a 100	Receptor de interferón-γ	IFN-γR	Fibronectina tipo III
CD120a	Células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, más alta en células epiteliales	50 a 60	Receptor de TNF, se une tanto a TNF-α como a TNF-β	TNFR-I	Receptor de TNF
CD120b	Células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, más alta en células mieloides	75 a 85	Receptor de TNF, se une tanto a TNF-α como a TNF-β	TNFR-II	Receptor de TNF
CD121a	Timocitos, células T	80	Receptor de interleucina-1 tipo I, se une a IL-1α y a IL-1β	IL-1R tipo I	Inmunoglobulina
CDw121b	Células B, macrófagos, monocitos	60 a 70	Receptor de interleucina-1 tipo II, se une a IL-1α y a IL-1β	IL-1R tipo II	Inmunoglobulina
CD122	Células NK, subgrupos de células T en reposo, algunas líneas de células B	75	Cadena β del receptor de IL-2	IL-2Rβ	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD123	Células madre de la médula ósea, granulocitos, monocitos, megacariocitos	70	Cadena α del receptor de IL-3	IL-3Rα	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD124	Células B y T maduras, células precursoras hematopoyéticas	130 a 150	Receptor de IL-4	IL-4R	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD125	Eosinófilos, basófilos, células B activadas	55 a 60	Receptor de IL-5	IL-5R	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD126	Células B activadas y células plasmáticas (fuerte), casi todos los leucocitos (débil)	80	Subunidad α del receptor de IL-6	IL-6Rα	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD127	Precursores linfoides de la médula ósea, células pro-B, células T maduras, monocitos	68 a 79, tal vez forma homodímeros	Receptor de IL-7	IL-7R	Fibronectina tipo III
CDw128	Neutrófilos, basófilos, subgrupos de células T	58 a 67	Receptor de IL-8	IL-8R	Receptor acoplado a proteína G
CD129	Todavía no se asigna				
CD130	Casi todos los tipos de células, fuerte en células B activadas y células plasmáticas	130	Subunidad común de receptores de IL-6, IL-11, oncostatina-M (OSM) y factor inhibidor de leucemia (LIF)	IL-6Rβ, IL-11Rβ, OSMRβ, LIFRβ, IFRβ	Inmunoglobulina, receptor de citocina, fibronectina tipo III
CDw131	Progenitores mieloides, granulocitos	140	Subunidad β común de receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF	IL-3Rβ, IL-5Rβ, GM-CSFRβ	Receptor de citocina, fibronectina tipo III
CD132	Células B, células T, células NK, células cebadas, neutrófilos	64	Cadena γ del receptor de IL-2, subunidad común de receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15		Receptor de citocina
CD133	Células madre/progenitoras		AC133		
CD134	Células T activadas	50	Puede actuar como coestimulador de moléculas de adherencia	OX40	Receptor de TNF
CD135	Precursores multipotenciales, progenitores mielomonocíticos y de células B	130, 155	Receptor de factor del crecimiento	FLK2, STK-1	Inmunoglobulina, tirosina cinasa
CDw136	Monocitos, células epiteliales, sistemas nerviosos central y periférico	180	Quimiotaxis, fagocitosis, crecimiento de células y diferenciación	MSP-R, RON	Tirosina cinasa

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CDw137	Linfocitos T y B, monocitos, algunas células epiteliales		Coestimulador de proliferación de células T	ILA (inducido por activación de linfocito), 4-1BB	Receptor de TNF
CD138	Células B		El proteoglucano heparán sulfato se une al colágeno tipo I	Sindecán-1	
CD139	Células B	209, 228	Se desconocen		
CD140a,b	Células del estroma, algunas células endoteliales	a: 180 b: 180	Cadenas α y β del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)		
CD141	Células endoteliales vasculares	105	Anticoagulante, se une a trombina, el complejo luego activa a la proteína C	Trombomodulina, fetomodulina	Lectina tipo C, EGF
CD142	Queratinocitos epidérmicos, diversas células epiteliales, astrocitos, células de Schwann. Ausente de células que están en contacto directo con el plasma, a menos que sea inducido por mediadores inflamatorios	45 a 47	Importante factor iniciador de la coagulación. Se une al factor VIIa; este complejo activa a los factores VII, IX y X	Factor hístico, tromboplastina	Fibronectina tipo III
CD143	Células endoteliales, excepto vasos sanguíneos de gran calibre y riñón, células epiteliales de los bordes en cepillo de los riñones y el intestino delgado, células neuronales, macrófagos activados y algunas células T. Forma soluble en el plasma	170 a 180	Zn^{2+} metaloproteinasa dipeptidil peptidasa, divide la angiotensina I y la bradicinina desde formas precursoras	Enzima convertidora de angiotensina (ECA)	
CD144	Células endoteliales	130	Organiza unión adherente en células endoteliales	Cadherina-5, VE-cadherina	Cadherina
CD145	Células endoteliales, algunas células del estroma	25, 90, 110	Se desconocen		
CD146	Endotelio	130	Molécula de adherencia potencial, localizada en uniones entre una célula y otra	MCAM, MUC18, S-ENDO	Inmunoglobulina
CD147	Leucocitos, eritrocitos, plaquetas, células endoteliales	55 a 65	Molécula de adherencia potencial	M6, neurotelina, EMMPRIN, basigina, OX-47	Inmunoglobulina
CD148	Granulocitos, monocitos, células dendríticas, células T, fibroblastos, células nerviosas	240 a 260	Inhibición por contacto de crecimiento celular	HPTP-η	Fibronectina tipo III, proteína tirosina fosfatasa
CD150	Timocitos, linfocitos activados	75 a 95	Se desconocen	SLAM	Inmunoglobulina
CD151	Plaquetas, megacariocitos, células epiteliales, células endoteliales	32	Se asocia con integrinas $\beta1$	PETA-3, SFA-1	Transmembrana 4
CD152	Células T activadas	33	Receptor para B7.1 (CD80), B7.2 (CD86); regulador negativo de activación de células T	CTLA-4	Inmunoglobulina
CD153	Células T activadas, macrófagos activados, neutrófilos, células B	38 a 40	Ligando para CD30, puede coestimular células T	CD30L	TNF
CD154	Células T CD4 activadas	30 trímero	Ligando para CD40, inductor de proliferación y activación de células B	CD40L, TRAP, T-BAM, gp39	Receptor de TNF
CD155	Monocitos, macrófagos, timocitos, neuronas del SNC	80 a 90	Se desconoce la función normal; receptor para poliovirus	Receptor de poliovirus	Inmunoglobulina
CD156a	Neutrófilos, monocitos	69	Se desconocen, quizá participe en la extravasación del leucocito por integrina	MS2, ADAM 8 (una desintegrina y metaloproteinasa)	
CD156b			TACE/ADAM17. Estructuras de adherencia		
CD157	Granulocitos, monocitos, células del estroma de la médula ósea, células endoteliales vasculares, células dendríticas foliculares	42 a 45 (50 sobre monocitos)	ADP-ribosil ciclasa, ADP cíclico-ribosa hidrolasa	BST-1	
CD158	Células NK		Familia KIR		

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD158a	Subgrupos de células NK	50 o 58	Inhibe la citotoxicidad de célula NK en el momento de la unión de moléculas del MHC clase I	p50.1, p58.1	Inmunoglobulina
CD158b	Subgrupos de células NK	50 o 58	Inhibe la citotoxicidad de células NK en el momento de la unión de HLA-Cw3 y alelos relacionados	p50.2, p58.2	Inmunoglobulina
CD159a	Células NK		Se une a CD94 para formar receptor NK; inhibe la citotoxicidad por célula NK en el momento de la unión de moléculas del MHC clase I	NKG2A	
CD160	Células T			BY55	
CD161	Células NK, células T	44	Regula la citotoxicidad NK	NKRP1	Lectina tipo C
CD162	Neutrófilos, linfocitos, monocitos	120 homodímero	Ligando para CD62P	PSGL-1	Mucina
CD162R	Células NK			PEN5	
CD163	Monocitos, macrófagos	130	Se desconocen	M130	
CD164	Células epiteliales, monocitos, células del estroma de la médula ósea	80	Se desconocen	MUC-24 (proteína multiglucosilada 24)	Mucina
CD165	Timocitos, células epiteliales del timo, neuronas del SNC, islotes pancreáticos, cápsula de Bowman	37	Adherencia entre timocitos y el epitelio del timo	Gp37, AD2	
CD166	Células T activadas, epitelio del timo, fibroblastos, neuronas	100 a 105	Ligando para CD6, extensión de neurita integrina comprendida	ALCAM, BEN, DM-GRASP, SC-1	Inmunoglobulina
CD167a	Células epiteliales normales y transformadas	63, 64 dímero	Se une a colágeno	DDR1, trkE, cak, eddr1	Receptor de tirosina cinasa, relacionado con discoidina
CD168	Células de cáncer mamario	Cinco isoformas: 58, 60, 64, 70, 84	Molécula de adherencia. Receptor para migración celular mediada por motilidad mediada por ácido hialurónico	RHAMM	
CD169	Subgrupos de macrófagos	185	Molécula de adherencia. Se une a carbohidratos sialilados. Tal vez medie la unión de macrófago a granulocitos y linfocitos	Sialoadhesina	Superfamilia de inmunoglobulina, familia de sialoadhesina
CD170	Neutrófilos	67 homodímero	Molécula de adherencia. Lectina parecida a Ig de unión a ácido siálico (***S****ialic acid-binding* ***Ig****-like* ***lec****tin* [Siglec]). La cola citoplásmica contiene motivos ITIM	Siglec-5, OBBP2, CD33L2	Superfamilia de inmunoglobulina, familia de sialoadhesina
CD171	Neuronas, células de Schwann, células linfoides y mielomonocíticas, células B, células T CD4 (no células T CD8)	200 a 220, el MW exacto varía con el tipo de célula	En molécula de adherencia, se unen a CD9. CD24, CD56, también unión homofílica	L1, NCAM-L1	Superfamilia de inmunoglobulina
CD172a		115 a 120	Molécula de adherencia; la proteína transmembrana es un sustrato de tirosina cinasas activadas por receptor (RTK), y se une a dominios SH2	SIRP, SHPS1, MYD-1, SIRP-α-1, sustrato tipo no receptor, proteína tirosina fosfatasa 1 (PTPNS1)	Superfamilia de inmunoglobulina
CD173	Todas las células		Grupo sanguíneo H tipo 2. Porción carbohidrato		
CD174	Todas las células		Grupo sanguíneo y Lewis. Porción carbohidrato		
CD175	Todas las células		Grupo sanguíneo Tn. Porción carbohidrato		
CD175s	Todas las células		Grupo sanguíneo Sialil-Tn. Porción carbohidrato		
CD176	Todas las células		Grupo sanguíneo TF. Porción carbohidrato		

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD177	Células mieloides	56 a 64	El NB1 es un antígeno específico para neutrófilos enlazado a GPI, que sólo se encuentra sobre una subpoblación de neutrófilos presentes en adultos positivos para NB1 (97% de donadores sanos) NB1 se expresa por vez primera en la etapa de mielocito de la diferenciación mieloide	NB1	
CD178	Células T activadas	38 a 42	Ligando Fas; se une a Fas para inducir apoptosis	FasL	Superfamilia del TNF
CD179a	Células B tempranas	16 a 18	La cadena iota de inmunoglobulina se asocia de manera no covalente con CD179b para formar una cadena ligera sustituto que es un componente del receptor de célula pre-B que es crucial en la diferenciación temprana de células B	VpreB, IGVPB, IGι	Superfamilia de inmunoglobulina
CD179b	Células B	22	El polipéptido parecido a inmunoglobulina λ 1 se asocia de modo no covalente con CD179a para formar una cadena ligera sustituta que se expresa de manera selectiva durante las etapas tempranas del desarrollo de células B. Se ha mostrado que las mutaciones en el gen que codifica para CD179b dan por resultado deterioro del desarrollo de células B y agammaglobulinemia en seres humanos	IGLL, λ5 (IGL5), IGVPB, 14.	Superfamilia de inmunoglobulina
CD180	Células B	95 a 105	Proteína de membrana tipo 1 que consta de repeticiones ricas en leucina (LRR) extracelulares. Se relaciona con una molécula llamada MD-1, y forma el complejo de receptor de superficie celular, RP105/MD-1, que al funcionar conjuntamente con TLR4, controla el reconocimiento de células B y la emisión de señales de lipopolisacárido (LPS)	LY64. RP105	Receptores tipo Toll (TLR)
CD183	En particular sobre células B malignas de trastornos linfoproliferativos crónicos	46 a 52	Receptor de quimiocina CXC comprendido en quimiotaxis de linfocitos B malignos. Se une a INP10 y MIG[3]	CXCR3, receptor acoplado a proteína G 9 (GPR 9)	Receptores de quimiocina, superfamilia de receptor acoplado a proteína G
CD184	Expresado de preferencia sobre las células madre hematopoyéticas CD34$^+$ inmaduras	46 a 52	Unión a SDF-1 (LESTR/fusina); actúa como un cofactor para fusión y entrada de líneas de células T; cepas tróficas de VIH-1	CXCR4, NPY3R, LESTR, fusina, HM89	Receptores de quimiocina, superfamilia de receptor acoplado a proteína G
CD195	Células promielocíticas	40	Receptor para una quimiocina tipo CC. Se une a MIP-1α, MIP-1β y RANTES. Quizá participe en el control de la proliferación o diferenciación de la línea granulocítica. Actúa como correceptor con CD4 para aislados trópicos para macrófago primarios de VIH-1	CMKBR5, CCR5, CKR-5, CC-CKR-5, CKR5	Receptores de quimiocina, superfamilia de receptor acoplado a proteína G
CDw197	Linfocitos B y T activados, fuertemente regulado en dirección ascendente en células B infectadas por EBV, y células T infectadas por HHV6 o 7	46 a 52	Receptor para la quimocina MIP-3β; probable mediador de los efectos del EBV sobre linfocitos B o de funciones de linfocito normal	CCR7. EBI1 (gen inducido por virus de Epstein-Barr 1), CMKBR7, BLR2	Receptores de quimiocina, superfamilia de receptor acoplado a proteína G
CD200	Líneas de células del cerebro y B normales	41 (timocitos de rata) 47 (cerebro de rata)	Antígeno identificado mediante MoAb MRC OX-2. Moléculas no de línea. Se desconoce la función	MOX-2, MOX-1	Superfamilia de inmunoglobulina
CD201	Células endoteliales	49	Receptor de superficie celular endotelial (EPCR) que tiene la capacidad de unión de alta afinidad de proteína C y proteína C activada. Se regula en dirección descendente por exposición del endotelio a factor de necrosis tumoral	EPCR	Familia del complejo mayor de histocompatibilidad CD1
CD202b	Células endoteliales	140	Receptor de tirosina cinasa, se une a la angiotensina-1; importante la angiogénesis, en particular para la formación de red vascular que en células endoteliales. Los defectos de TEK se relacionan con malformaciones venosas hereditarias; la vía de emisión de señales de TEK parece ser crucial para la comunicación entre células endoteliales y de músculo liso en la morfogénesis venosa	VMCM. TEK (tirosina cinasa, endotelial), TIE2 (tirosina cinasa con dominios de homología de Ig y EGF), VMCM1	Superfamilia de inmunoglobulina, tirosina cinasa

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD203c	Células mieloides (útero, basófilos y células cebadas)	101	Pertenece a una serie de ectoenzimas que participan en la hidrólisis de nucleótidos extracelulares. Catalizan la división de enlaces fosfodiéster y fosfosulfato de diversas moléculas, incluso desoxinucleótidos, NAD y azúcares nucleótido	NPP3, B10, PDNP3, PD-1β, gp130RB13-6	Proteínas transmembrana tipo II, familia de la Ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (E-NPP)
CD204	Células mieloides	220	Media la unión, la internalización y el procesamiento de una amplia gama de macromoléculas que tienen carga negativa. Implicado en el depósito patológico de colesterol en las paredes arteriales durante la aterogénesis	Recolector de macrófago R (MSR1)	Familia de receptor recolector, parecido a colágeno
CD205	Células dendríticas	205	Antígeno de linfocito 75; receptor de captación de antígenos putativo sobre células dendríticas	LY75, DEC-205, GP200-MR6	Proteína transmembrana tipo I
CD206	Macrófagos, células endoteliales	175 a 190	Glucoproteína de membrana tipo I; único ejemplo conocido de una lectina tipo C que contiene múltiples dominios de reconocimiento de carbohidrato (CRD) tipo C; se une con estructuras con alto contenido de manosa sobre la superficie de virus, bacterias y hongos en potencia patógenos	Receptor de manosa de macrófago (MMR), MRC1	Superfamilia de lectina tipo C
CD207	Células de Langerhans	40	Proteína transmembrana tipo II; lectina tipo C específica para célula de Langerhans; potente inductor de superposición y cremallera de membrana que lleva a formación de gránulos de Birbeck (BG)	Langerina	Superfamilia de lectina tipo C
CD208	Células dendríticas interdigitadas en órganos linfoides	70 a 90	Homólogo de CD68, DC-LAMP es una proteína lisosómica que participa en el remodelado de compartimientos procesadores de antígeno especializados y en la presentación antígeno restringido por MHC clase II. Regulado en dirección ascendente DC maduros Inducidos por CD40L, TNF-α y LPS.	Proteína de membrana relacionada con lisosoma D, DC-LAMP	Familia del complejo de histocompatibilidad mayor
CD209	Células dendríticas	44	Lectina tipo C; se une a ICAM3 y la glucoproteína de envoltura del VIH-1, gp120, permite ocupación de receptor de célula T por medio de estabilización de la zona de contacto entre DC y célula T, promueve la infección eficiente en células *trans* que expresan receptores de CD4 y de quimiocina; proteínas transmembrana tipo II	DC-SIGN (no integrina de asimiento de ICAM 3 específica para célula dendrítica)	Superfamilia de lectina tipo C
CDw210	Células B, células T auxiliares, y células de la línea de monocito/macrófago	90 a 110	α y β de receptor de interleucina 10	IL-10Rα, IL-10RA, HIL-10R, IL-10Rβ, IL-10RB, CRF2-4, CRFB4	Familias del receptor de citocina clase II
CD212	Células CD4, CD8 y NK activadas	130	Cadena β del receptor de IL-12; una proteína transmembrana tipo I que participa en la transducción de señal de IL-12	IL-12R IL-12RB	Superfamilia del receptor de citocina hematopoyetina
CD213a1	Células B, monocitos, fibroblastos, células endoteliales	60 a 70	Receptor que se une a IL-13 con afinidad baja; junto con IL-4Rα puede formar un receptor funcional para IL-13, también sirve como una proteína accesoria alternativa para la cadena gamma de receptor de citocina común para emisión de señales de IL-4	IL-13Rα1, NR4, IL-13Ra	Superfamilia del receptor de citocina hematopoyética
CD213a2	Células B, monocitos, fibroblastos, células endoteliales		Receptor de IL-13 que se une como un monómero con alta afinidad a la interleucina-13 (IL-13), pero no a la IL-4; las células de ser humano que expresan IL-13RA2 muestran unión de IL-13 especifica, con alta afinidad	1L-13Rα 2, IL-13BP	Superfamilia del receptor de citocina hematopoyética
CDw217	Células T de memoria activadas	120	Homodímero receptor de interleucina 17	IL-17R, CTLA-8	Receptores de quimiocina/citocina

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD220	Moléculas no de línea	α: 130 β: 95	Receptor de insulina; glucoproteína transmembrana integral que consta de dos subunidades α y dos subunidades β; este receptor se une a la insulina y tiene una actividad de tirosina-proteína cinasa — la autofosforilación activa la actividad de cinasa	Receptor de insulina	Familia de tirosina-proteína cinasas de receptor de insulina, familia de EGFR
CD221	Moléculas no de línea	α: 135 β: 90	El receptor del factor de crecimiento parecido a la insulina I se une con afinidad alta al factor de crecimiento parecido a la insulina. Tiene actividad de tirosina cinasa y desempeña una función crucial en eventos de transformación. La división del precursor genera subunidades α y β	IGF1R, JTK13	Familia de tirosina-proteína cinasas de receptor de insulina, familia de EGFR
CD222	Moléculas no de línea	250	Proteína transmembrana tipo I multifuncional que se expresa de modo omnipresente. Sus principales funciones son internalización de IGF-II, internalización o clasificación de enzimas lisosómicas y otras proteínas que contienen M6P	IGF2R. CIMPR, CI-MPR, IGF2R, M6P-R (receptor de manosa-6-fosfato)	Lectinas de mamífero
CD223	Células T y NK activadas	70	Participa en la activación de linfocitos; se une a antígenos HLA clase II; función en la regulación descendente de la respuesta específica para antígeno; relación cercana a LAG3 para CD4	Gen que codifica para activación de linfocito 3 LAG-3	Superfamilia de inmunoglobulina
CD224	Moléculas no de línea	62 (precursor no procesado)	Predominantemente una enzima unida a membrana; tiene una función clave en el ciclo de γ-glutamil, una vía para la síntesis y degradación de glutatión. Esta enzima consta de dos cadenas de polipéptido, que se sintetizan en forma de precursor a partir de un polipéptido único	γ-glutamil transferasa, GGT1, D22S672 D22S732	Familia de proteína γ-glutamil transferasa
CD225	Leucocitos y células endoteliales	16 a 17	La proteína transmembrana inducida por interferón 1 está implicada en el control del crecimiento celular. Es un componente de un complejo multimérico comprendido en la transducción de señales antiproliferativas y de adherencia homotípica	Leu 13, IFITM1, IFI17	Proteínas transmembrana inducidas por IFN
CD226	Células NK, plaquetas, monocitos, y un subgrupo de células T	65	Glucoproteína de adherencia; media la adherencia celular a otras células que portan un ligando no identificado, y la formación de enlaces cruzados de CD226 con anticuerpos causa activación celular	DNAM-1 (PTA1), DNAX, TLiSA1	Superfamilia de inmunoglobulina
CD227	Tumores epiteliales de ser humano, como cáncer mamario	122 (no glucosilado)	Mucina epitelial que contiene un número variable de repeticiones con una longitud de 20 aminoácidos, que da por resultado muchos alelos diferentes. Interacción directa o indirecta con citoesqueleto de actina	PUM (mucina urinaria reactiva a cacahuates [maní]), MUC.1, mucin 1	Mucina
CD228	Predominantemente en melanomas de ser humano	97	Antígeno relacionado con tumor (melanoma) identificado mediante anticuerpos monoclonales 133.2 y 96.5, comprendido en la captación celular de hierro	Melanotransferrina, P97	Superfamilia de transferrina
CD229	Linfocitos	90 a 120	Puede participar en reacciones de adherencia entre linfocitos T y células accesorias por medio de interacción homofílica	Ly9	Superfamilia de inmunoglobulina (subfamilia CD2)
CD230	Se expresa en células tanto normales como infectadas	27 a 30	Se desconoce la función de PRP. Está codificado en el genoma del hospedador; se encuentra en cantidad alta en el cerebro de seres humanos y animales infectados por enfermedades neurodegenerativas conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles o enfermedades por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker, insomnio familiar letal)	CJD, PRIP, proteína prión (p27-30)	Familia de prión

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD231	Leucemia linfoblástica aguda de células T, células de neuroblastoma y neurona cerebral normal	150	Se desconoce la función CD231. Es una glucoproteína de superficie celular que es un marcador específico para leucemia linfoblástica aguda de células T. También se encuentra en neuroblastomas	TALLA-1, TM4SF2, A15, MXS1, CCG-B7	Superfamilia transmembrana 4 (TM4SF también conocida como tetraespaninas)
CD232	Moléculas no de línea	200	Receptor para una semaforina que tiene actividad inmunitaria (receptor de proteína semaforina codificada por virus)	VESPR, PLXN, PLXN-C1	Familia de plexina
CD233	Células eritroides	93	La banda 3 es la principal glucoproteína integral de la membrana del eritrocito. Tiene dos dominios funcionales. Su dominio integral media un intercambio 1:1 de aniones inorgánicos a través de la membrana, mientras que su dominio citoplásmico proporciona sitios de unión para proteínas del citosqueleto, enzimas glucolíticas, y hemoglobina. Proteína de transporte multifuncional	SLC4A1, grupo sanguíneo Diego, D1, AE1, EPB3	Familia de intercambiador de anión
CD234	Células eritroides y células no eritroides	35	Glucoproteína Fy; antígeno de grupo sanguíneo Duffy; receptor inespecífico para muchas quimiocinas, como IL-8, GRO, RANTES. MCP-1 y TARC. También es el receptor para los parásitos del paludismo del ser humano, *Plasmodium vivax* y *P. knowlesi;* tiene una participación en la inflamación y en la infección por paludismo	GPD, CCBP1, DARC (antígeno/ receptor duffy para quimiocinas)	Familia 1 de receptores acoplados a proteína G, superfamilia de receptores de quimiocina
CD235a	Células eritroides	31	Sialoglucoproteína rica en carbohidrato mayor de membrana de eritrocito de ser humano que porta los determinantes antigénicos para los grupos sanguíneos MN y Ss. El segmento glucosilado N-terminal, que yace fuera de la membrana del eritrocito, tiene receptores de grupo sanguíneo MN y se une también al virus de la gripe	Glucoforina A, GPA, MNS	Familia de glucoforina A
CD235b	Células eritroides	GYPD es de menor tamaño que GYPC (24 kD vs 32 kD)	Esta proteína es una sialoglucoproteína menor en la membrana de eritrocito de ser humano. El sistema de grupo sanguíneo MNS depende de GYPB, junto con GYPA. Los antígenos del grupo sanguíneo Ss se localizan en la glucoforina B	Glucoforina B, MNS, GPB	Familia de glucoforina A
CD236	Células eritroides	24	La glucoforina C (GPC) y la glucoforina D (GPD) son sialoglucoproteínas estrechamente relacionadas en la membrana de eritrocitos (RBC) de seres humanos. La GPD es una isoforma acortada omnipresente de GPC, producida mediante empalme alternativo del mismo gen. Los antígenos Webb y Duch, también conocidos como glucoforina D, se producen por mutaciones puntuales únicas del gen que codifica para la glucoforina C	Glucoforina D. GPD, GYPD	Proteínas de membrana tipo III
CD236R	Células eritroides	32	La glucoforina C (GPC) se relaciona con la deficiencia del grupo sanguíneo Gerbich (Ge). Es un componente menor de la membrana de eritrocitos; representa alrededor de 4% de las sialoglucoproteínas de membrana, pero muestra muy poca homología con las glucoforinas A y B mayores de membrana de eritrocitos. Tiene importancia en la regulación de la estabilidad mecánica de eritrocitos, y es un receptor putativo para los merozoítos de *Plasmodium falciparum*	Glucoforina C, GYPC, GPC	Proteínas de membrana tipo III
CD238	Células eritroides	93	Antígeno del grupo sanguíneo KELL; homología con una familia de zinc metaloglucoproteínas con actividad de endopeptidasa neutra, glucoproteína transmembrana tipo II	KELL	Pertenece a la familia de peptidasa m13 (zinc metaloproteinasa); también se conoce como la subfamilia de neprilisina

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD239	Células eritroides	78	Una proteína de membrana tipo I. El antígeno F8/G253 humano, B-CAM, es una glucoproteína de superficie celular que se expresa con modelo de distribución restringido en tejidos fetales y de adulto normales, y se regula en dirección ascendente después de transformación maligna en algunos tipos de célula. Su estructura general es similar a la del marcador tumoral de seres humanos MUC 18 y la molécula de adherencia neural de pollos SC1	B-CAM (molécula de adherencia de células B). LU, grupo sanguíneo Lutheran	Superfamilia de inmunoglobulina
CD240CE	Células eritroides	45.5	Grupo sanguíneo Rhesus, antígenos CcEe. Tal vez forme parte de un complejo oligomérico que es probable que tenga una función de transporte o de canal en la membrana del eritrocito. Es muy hidrófobo y está profundamente enterrado dentro de la bicapa de fosfolípido	RHCE, RH30A, RHPI, Rh4	Familia Rh
CD240D	Células eritroides	45.5 (producto: 30)	Grupo sanguíneo Rhesus, antígeno D. Quizá forme parte de un complejo oligomérico que es probable que tenga una función de transporte o del canal en la membrana del eritrocito. Falta en el fenotipo RHD-negativo caucásico	RhD. Rh4, RhPI, RhII, Rh30D	Familia Rh
CD241	Células eritroides	50	Glucoproteína RH50 relacionada con el grupo sanguíneo Rhesus, componente del complejo de multisubunidad de antígeno RH; se requiere para el transporte y el montaje del complejo de membrana Rh a la superficie del eritrocito. Muy homólogo a Rh, componentes 30 kD. Los defectos de RhAg son una causa de una forma de anemia hemolítica crónica relacionada con estomatocitosis, esferocitosis, fragilidad osmótica reducida, y permeabilidad a catión aumentada	RhAg, RH50A	Familia Rh
CD242	Células eritroides	42	Molécula de adherencia intercelular 4, grupo sanguíneo Landsteiner-Wiener. Las moléculas LW tal vez contribuyan a los eventos vasooclusivos relacionados con episodios de dolor agudo en la enfermedad de células falciformes	ICAM-4, LW	Superfamilia de inmunoglobulina, moléculas de adherencia intercelular (ICAM)
CD243	Células madre/progenitoras	170	Proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (glucoproteína P). Se ha mostrado que la P-gp utiliza ATP para bombear fármacos hidrofóbicos hacia afuera de células, lo que incrementa su concentración intracelular y, en consecuencia, su toxicidad. El gen que codifica para MDR 1 está amplificado en líneas celulares resistentes a múltiples fármacos	MDR-1, p-170	Superfamilia ABC de proteínas de transporte de unión a ATP
CD244	Células NK	66	2B4 es una glucoproteína de superficie celular relacionada con CD2 y comprendida en la regulación de la función de linfocito asesino natural y T. Parece ser que la función primaria de 2B4 es modular otras interacciones entre receptor y ligando para mejorar la activación de leucocito	2B4, ligando inductor de activación de célula NK (NAIL)	Superfamilia de inmunoglobulina
CD245	Células T	220 a 240	Proteína de interacción de ciclina E/Cdk2, p220. La NPAT participa en un evento de fase S clave, y enlaza actividad de cinasa de ciclina E/ Cdk2 cíclica con transcripción de gen histona dependiente de replicación. El gen NPAT quizá sea esencial para el mantenimiento de la célula, y tal vez sea un miembro de los genes de administración de la casa	NPAT	

Antígeno CD	Expresión celular	Peso molecular (kDa)	Funciones	Otros nombres	Relaciones de familia
CD246	Se expresa en el intestino delgado, los testículos y el cerebro, no así en células linfoides normales	177 kDa; luego de glucosilación, produce una glucoproteína madura de 200 kDa	Cinasa de linfoma anaplásico (célula grande CD30$^+$); tiene importancia en el desarrollo del cerebro, participa en el linfoma no Hodgkin ganglionar anaplásico o enfermedad de Hodgkin con translocación t(2;5)(p23;q35) o inv2(23:q35). La oncogénesis por medio de la función de cinasa es activada por oligomerización de NPM1-ALK mediada por la parte NPM1	ALK	Familia del receptor de insulina de tirosina-proteína cinasas
CD247	Células T, células NK	16	Receptor de célula T ζ; tiene una probable participación en el montaje y la expresión de complejo de TCR, así como transducción de señal en el momento de desencadenamiento de antígeno. TCR ζ junto con heterodímeros TCRα:β y γ;δ y CDR3-γ,-δ y -ε, forma el complejo de TCR-CD3. La cadena ζ tiene importancia en el acoplamiento de reconocimiento de antígeno a varias vías de transducción de señal intracelular. La expresión baja del antígeno da por resultado alteración de la respuesta inmunitaria	Cadena ζ, CD3Z	Superfamilia de inmunoglobulina

Compilado por Laura Herbert. Royal Free Hospital, London. Datos basados en designaciones de CD hechas en el 7th Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens, proporcionados por Protein Reviews on the Web (www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/).

Apéndice III. Citocinas y sus receptores

Familia	Citocina (nombres alternativos)	Tamaño (núm. de aminoácidos y forma)	Receptores (c denota subunidad común)	Células productoras	Acciones	Efecto de deleción de citocina o receptor (cuando se conoce)
Factores estimulantes de colonias	G-CSF	174, monómero*	G-CSFR	Fibroblastos y monocitos	Estimula el desarrollo y la diferenciación de neutrófilo	G-CSF, G-CSFR: producción y movilización defectuosas de neutrófilos
	GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos)	127, monómero*	CD116, βc	Macrófagos, células T	Estimula el crecimiento y la diferenciación de células de la línea mielomonocítica, en particular células dendríticas	GM-CSF, GM-CSFR: proteinosis alveolar pulmonar
	M-CSF (CSF-1)	α:: 224 β: 492 γ: 406 las formas activas son homodiméricas o heterodiméricas	CSF-1R (c-fms)	Células T, células del estroma de la médula ósea, osteoblastos	Estimula el crecimiento de células de la línea monocítica	Osteopetrosis
Interferones	IFN-α (al menos 12 proteínas distintas)	166, monómero	CD118, IFNAR2	Leucocitos, células dendríticas	Antivírica, expresión aumentada del MHC clase I	CD118: actividad antivírica alterada
	IFN-β	166, monómero	CD118, IFNAR2	Fibroblastos	Antivírica, expresión aumentada del MHC clase I	IFN-β: susceptibilidad aumentada a ciertos virus
	IFN-γ	143, homodímero	CD119, IFNGR2	Células T, células asesinas naturales	Activación de macrófago, incremento de la expresión de moléculas del MHC y componentes de procesamiento de antígeno, cambio de clase de Ig, suprime T_H2	IFN-γ, CD119: decremento de la resistencia a infección bacteriana y tumores
Interleucinas	IL-1α	159, monómero	CD121a (IL-1RI) y CD121b (IL-1RII)	Macrófagos, células epiteliales	Fiebre, activación de células T, activación de macrófago	IL-1RI: decremento de la producción de IL-6
	IL-1β	153, monómero	CD121a (IL-1RI) y CD121b (IL-1RII)	Macrófagos, células epiteliales	Fiebre, activación de células T, activación de macrófago	IL-1β: respuesta de fase aguda alterada
	IL-1 RA	152, monómero	CD121a	Monocitos, macrófagos, neutrófilos, hepatocitos	Se une al receptor de IL-1 pero no lo desencadena, actúa como un antagonista natural de la función de IL-1	IL-1RA: masa corporal producida, incremento de la sensibilidad a endotoxinas (choque séptico)
	IL-2 (factor de crecimiento de células T)	133, monómero	CD25α, CD122β, CD132 (γc)	Células T	Proliferación de células T	IL-2: proliferación desregulada de células T, colitis IL-2Rα: desarrollo de células T incompleto, autoinmunidad IL-2Rβ: inmunidad aumentada de células T IL-2Rγc: inmunodeficiencia combinada grave
	IL-3 (CSF de múltiples colonias)	133, monómero	CD123, βc	Células T, células epiteliales del timo	Acción sinérgica en la hematopoyesis temprana	IL-3: desarrollo alterado de eosinófilo. Médula ósea sin capacidad de respuesta a IL-5, GM-CSF
	IL-4 (BCGF-1, BSF-1)	129, monómero	CD124, CD132 (γc)	Células T, células cebadas	Activación de célula pre-B, cambio de IgE, induce diferenciación hacia células T_H2	IL-4: decremento de la síntesis de IgE
	IL-5 (BCGF-2)	115, homodímero	CD125, βc	Células T, células cebadas	Crecimiento de eosinófilo, diferenciación	IL-5: decremento de la síntesis de IgE, IgG1 (en ratones); cifras disminuidas de IL-9, IL-10, y eosinófilos
	IL-6 (IFN-β2, BSF-2, BCDF)	184, monómero	CD126, CD130	Células T, macrófagos, células endoteliales	Crecimiento y diferenciación de células T y B, producción de proteína de fase aguda, fiebre	IL-6: decremento de la reacción de fase aguda, producción reducida de IgA
	IL-7	152, monómero*	CD127, CD132 (γc)	Células no T	Crecimiento de células pre-B y pre-T	IL-7: alteración grave de la expansión temprana del timo y de linfocitos

*Puede funcionar como dímero.

Familia	Citocina (nombres alternativos)	Tamaño (núm. de aminoácidos y forma)	Receptores (c denota subunidad común)	Células productoras	Acciones	Efecto de deleción de citocina o receptor (cuando se conoce)
	IL-9	125, monómero	IL-9R, CD132 (γc)	Células T	Actividad aumentadora de células cebadas, estimula T_H2	Defectos de la expansión de células cebadas
	IL-10 (factor inhibidor de la síntesis de citocina)	160, homodímero	IL-10Rα, IL-10Rβc (CRF2-4, IL-10R2)	Monocitos	Potente supresor de funciones de macrófago	IL-10 e IL20Rβc-: crecimiento reducido, anemia, enterocolitis crónica
	IL-11	178, monómero	IL-11R, CD130	Fibroblastos del estroma	Acción sinérgica con IL-3 e IL-4, en la hematopoyesis	IL-11R: decidualización defectuosa
	IL-12 (factor estimulador de células NK)	197 (p35) y 306 (p40c), heterodímero	IL-12Rβ1c +IL-12Rβ2	Macrófagos, células dendríticas	Activa células NK, induce diferenciación de células T CD4 hacia células parecidas a T_H1	IL-12: producción de IFN-γ, y respuestas de T_H1 alteradas
	IL-13 (p600)	132, monómero	IL-13R, CD132 (γc) (también puede incluir CD24)	Células T	Crecimiento y diferenciación de células B, inhibe la producción de citocina inflamatoria por macrófagos, y células T_H1, induce alergia/asma	IL-13: regulación defectuosa de respuestas específicas para isotipo
	IL-15 (factor de crecimiento de células T)	114, monómero	IL-15Rα, CD122 (IL-2Rβ) CD132 (γc)	Muchas células no T	Parecida a IL-2, estimula el crecimiento del epitelio intestinal, células T y células NK, incrementa la supervivencia de células T CD8 de memoria	IL-15: números reducidos de células NK y células T $CD8^+$ del fenotipo de memoria IL-15Ra: linfopenia
	IL-16	130, homotetrámero	CD4	Células T, células cebadas, eosinófilos	Quimioatrayente para células T CD4, monocitos y eosinófilos, antiapoptósica para células T estimuladas por IL-2	
	IL-17A (mCTLA-8)	150, homodímero	IL-17AR (CD217)	Th17, células T CD8, células NK, células T γδ, neutrófilos	Induce producción de citocina por epitelios, endotelios y fibroblastos, proinflamatoria	IL-17R: migración de neutrófilos reducida hacia sitios infectados
	IL-17F (ML-1)	134, homodímero	IL-17AR (CD217)	Th17, células T CD8, células NK, células T γδ, neutrófilos	Induce producción de citocina por epitelios, endotelios y fibroblastos, proinflamatoria	
	IL-18 (IGIF, factor inductor de interferón-α)	157, monómero	IL-1Rrp (proteína relacionada con IL-1R)	Macrófagos y células de Kupffer activados	Induce producción de IFN-γ por células T y células NK, promueve la inducción de T_H1	Actividad de NK y respuestas de T_H1 defectuosas
	IL-19	153, monómero	IL-20Rα +IL-10Rβc	Monocitos	Induce la expresión de IL-6 y TNF-α por monocitos	
	IL-20	152	IL-20Rα +ILa10Rβc; IL-22Rαc +IL-10Rβc	Células T_H1	Estimula la proliferación de queratinocitos y la producción de TNF-α	
	IL-21	133	IL-21R, +CD132(γc)	Células T_H2	Induce la proliferación de células B, T y NK	Incremento de la producción de IgE
	IL-22 (IL-TIF)	146	IL-22Rαc+ IL-10Rβc	Células NK	Induce proteínas de fase aguda, agentes proinflamatorios	
	IL-23	170 (p19) y 306 (p40c), heterodímero	IL-12Rβ1 +IL-23R	Células dendríticas	Induce la proliferación de células T de memoria, aumento de la producción de IFN-γ	Inflamación defectuosa
	IL-24 (MDA-7)	157	IL-22Rαc +IL-10Rβc; IL-20Rα+ IL-10Rβc	Monocitos, células T	Inhibe crecimiento del tumor	
	IL-25 (IL-17E)	145	IL-17BR (IL-17Rh1)	Células T_H2, células cebadas	Promueve la producción de citocina por T_H2	Respuesta de +G35 T_H2 defectuosa
	IL-26(AK155)	150	IL-20Rα +IL-10Rβc	Células T (tipo 1), células NK		
	IL-27	142 (p28) y 209 (EBI3), heterodímero	WSX-1 +CD130c	Monocitos, macrófagos, células dendríticas	Induce IL-12R sobre células T mediante la inducción de T-bet	EBI3: células T NK reducidas: WSX-1: reacción excesiva a infección por *Toxoplasma gondii*, y muerte por inflamación

Familia	Citocina (nombres alternativos)	Tamaño (núm. de aminoácidos y forma)	Receptores (c denota subunidad común)	Células productoras	Acciones	Efecto de deleción de citocina o receptor (cuando se conoce)
	IL-28A,B (IFN-λ2,3	175	IL-28Rαc +IL-10Rβc		Antivírica	
	IL-29 (IFN- λ1)	181	IL-28Rαc +IL-10Rβc		Antivírica	
	LIF (factor inhibidor de leucemia)	179, monómero	LIFR, CD130	Estroma de la médula ósea, fibroblastos	Mantiene células madre embrionarias, como IL-6, IL-12, OSM	LIFR: muere al nacer o poco después; decremento de células madre hematopoyéticas
	OSM (OM, oncostatina M)	196, monómero	OSMR o LIFR, CD130	Células T, macrófagos	Estimula células de sarcoma de Kaposi, inhibe el crecimiento de melanoma	OSMR: regeneración defectuosa del hígado
Familia del TNF	TNFα· (caquectina)	157, trímeros	p55 (CD120a), p75 (CD120b)	Macrófagos, células NK, células T	Promueve la inflamación, activación endotelial	p55: resistencia a choque séptico, susceptibilidad a *Listeria,* STNFαR: ataques febriles periódicos
	LT-α (linfotoxina-α)	171, trímeros	p55 (CD120a), p75 (CD120b)	Células T, células B	Muerte, activación endotelial	TNF-β: falta de ganglios linfáticos, decremento de anticuerpo, y aumento de IgM
	LT-β	Transmembrana, trimeriza con LT-α	LTβR o HVEM	Células T, células B	Desarrollo de ganglio linfático	Desarrollo defectuoso de ganglios linfáticos periféricos, placas de Peyer y bazo
	Ligando CD40 (CD40L)	Trímeros	CD40	Células T, células cebadas	Activación de célula B, cambio de clase	CD40L: respuesta inadecuada de anticuerpos, no hay cambio de clase, disminución de la preparación de célula T+ (síndrome de hiper IgM)
	Ligando Fas (FasL)	Trímeros	CD95 (Fas)	Células T, estroma (?)	Apoptosis, citotoxicidad independiente de Ca^{2+}	Fas, FasL: formas mutantes llevan a linfoproliferación, y a autoinmunidad
	Ligando CD27 (CD27L)	Trímeros (?)	CD27	Células T	Estimula la proliferación de células T	
	Ligando CD30 (CD30L)	Trímeros (?)	CD30	Células T	Estimula la proliferación de células T y B	CD30: incremento del tamaño del timo, alorreactividad
	4-1BBL	Trímeros (?)	4-1BB	Células T	Coestimula células T y B	
	Trail (AP0-2L)	281, trímeros	DR4, DR5 DCR1, DCR2 y OPG	Células T, monocitos	Apoptosis de células T activadas y células tumorales	Fenotipo propenso a tumor
	OPG-L (RANK-L)	316, trímeros	RANK/OPG	Osteoblastos, células T	Estimula osteoclastos y resorción ósea	OPG-L: osteopetrosis, tamaño pequeño, sin dientes OPG: osteoporosis
	APRIL	86	TAC1 o BCMA	Células T activadas	Proliferación de células B	Cambio a clase IgA alterado
	LIGHT	240	HVEM, LT, R	Células T	Activación de célula dendrítica	Expansión defectuosa de células T CD8$^+$
	TWEAK	102	TWEAKR (Fn14)	Macrófagos, células transformadas por EBV	Angiogénesis	
	BAFF (CD257, BlyS)	153	TAC1 o BCMA o BR3	Células B	Proliferación de células B	BAFF: disfunción de células B
No asignada	TGFβ1	112, homotrímeros y heterotrímeros	TGFβR	Condrocitos, monocitos, células T	Inhibe el crecimiento celular, antiinflamatorio, induce cambio hacia producción de IgA	TGF-β: inflamación letal
	MIF	115, monómero	MIF-R	Células T, células hipofisarias	Inhibe la migración de macrófagos, estimula la activación de macrófagos, induce resistencia a esteroides	MIF: resistencia a choque séptico, capacidad de respuesta disminuida a bacterias gramnegativas

Apéndice IV. Quimiocinas y sus receptores

Nombre sistemático de la quimiocina	Nombres comunes	Cromosoma	Célula blanco	Receptor específico
CXCL (†ELR^{+})				
1	GROα	4	Neutrófilo, fibroblasto, célula de melanoma	CXCR2
2	GROβ	4	Neutrófilo, fibroblasto, célula de melanoma	CXCR2
3	GROγ	4	Neutrófilo, fibroblasto, célula de melanoma	CXCR2
5	ENA-78	4	Neutrófilo, célula endotelial	CXCR2>>1
6	GCP-2	4	Neutrófilo, célula endotelial	CXCR2>1
7	NAP-2 (PBP/ CTAP-IIIβ-B44TG)	4	Fibroblasto, neutrófilo, célula endotelial	CXCR2
8	IL-8	4	Neutrófilo, basófilo, CD8, subgrupo de células T, célula endotelial	CXCR1, 2
14	BRAK/bolecina	5	Célula T, monocito, célula B	Se desconoce
15	Lungcina/WECHE	5	Neutrófilo, célula epitelial, célula endotelial	Se desconoce
(†ELR^{-})				
4	PF4	4	Fibroblasto, célula endotelial	CXCR3B (empalme alternativo)
9	Mig	4	Célula T activada ($T_H1 > T_H2$), célula asesina natural, célula B, célula endotelial, célula dendrítica plasmacitoide	CXCR3A y B
10	IP-10	4	Célula T activada ($T_H1 > T_H2$), célula asesina natural, célula B, célula endotelial	CXCR3A y B
11	I-TAC	4	Célula T activada ($T_H1 > T_H2$), célula asesina natural, célula B, célula endotelial	CXCR3A y B, CXCR7
12	SDF-1α/β	10	Célula de la médula ósea CD34+, timocitos, monocitos/macrófagos, célula T activada indiferenciada, célula B, célula plasmática, neutrófilo, células dendríticas inmaduras, células dendríticas maduras, células dendríticas plasmacitoides	CXCR4, CXCR7
13	BLC/BCA-1	4	Células B indiferenciadas, células T CD4 activadas, células dendríticas inmaduras, células dendríticas maduras	CXCR5>>CXCR3
16	(Ninguno)	17	Célula T activada, célula T asesina natural, células endoteliales	CXCR6
CCL				
1	I-309	17	Neutrófilo (sólo TCA-3), célula T, monocito	CCR8
2	MCP-1	17	Célula T, monocito, basófilo, células dendríticas inmaduras, células asesinas naturales	CCR2
3	MIP-1α	17	Monocito/macrófago, célula T ($T_H1 > T_H2$), célula asesina natural. basófilo, célula dendrítica inmadura, eosinófilo, neutrófilo, astrocito, fibroblasto. osteoclasto	CCR1, 5
4	M1P-1β	17	Monocito/macrófago, célula T ($T_H1 > T_H2$). célula asesina natural, basófilo, célula dendrítica inmadura, eosinófilo, célula B	CCR5>>1
5	RANTES	17	Monocito/macrófago, célula T (célula T de memoria > célula T; $T_H1 > T_H2$), célula asesina natural, basófilo, eosinófilo, célula dendrítica inmadura	CCR1, 3, 5
6	C10/MRP-1	11 (sólo ratón)	Monocito, célula B, célula T CD4^{+}, célula asesina natural	CCR 1
7	MCP-3	17	Célula T, monocito, eosinófilo, basófilo, célula dendrítica inmadura, célula asesina natural	CCR1, 2, 3, 5, 10
8	MCP-2	17	Célula T, monocito, eosinófilo, basófilo, célula dendrítica inmadura, célula asesina natural	CCR2, 3, 5>1
9	MRP-2/MIP-1γ	11 (sólo ratón)	Célula T, monocito, adipocito	CCR1
11	Eotaxina	17	Eosinófilo, basófilo, célula T_H2	CCR3>>CCR5
12	MCP-5	11 (sólo ratón)	Eosinófilo, monocito, célula T, célula B	CCR2
13	MCP-4	17	Célula T, monocito, eosinófilo, basófilo, célula dendrítica	CCR1, 2, 3>5
14a	HCC-1	17	Monocito	CCR1, 5
14b	HCC-3	17	Monocito	Se desconoce

Nombre sistemático de la quimiocina	Nombres comunes	Cromosoma	Célula blanco	Receptor específico
15	MIP-5/HCC-2	17	Célula T, monocito, eosinófilo, célula dendrítica	CCR1, 3
16	HCC-4/LEC	17	Monocito, célula T, célula asesina natural, célula dendrítica inmadura	CCR1, 2, 5
17	TARC	16	Célula T ($T_H2 > T_H1$), células dendríticas inmaduras, timocito, célula T reguladora	CCR4>>8
18	DC-CK1/PARC	17	Célula T indiferenciada > célula T activada, células dendríticas inmaduras, células B de la zona del manto	Se desconoce
19	MIP-3β/ELC	9	Célula T indiferenciada, célula dendrítica madura, célula B	CCR7
20	MIP-3α /LARC	2	Célula T (célula T de memoria > célula T), célula mononuclear de sangre periférica, célula dendrítica inmadura, células B activadas, células T asesinas naturales	CCR6
21	6Ccina/SLC	9	Célula T indiferenciada, célula B, timocitos, célula asesina natural, células dendríticas maduras	CCR7
22	MDC	16	Célula dendrítica inmadura, célula asesina natural, célula T ($T_H2 > T_H1$), timocito, células endoteliales, monocito, célula T reguladora	CCR4
23	MPIF-1/CK-β/8	17	Monocito, célula T, neutrófilo en reposo	CCR1, 5
24	Eotaxina-2/MPIF-2	7	Eosinófilo, basófilo, célula T	CCR3
25	TECK	19	Macrófago, timocitos, célula dendrítica, linfocito intraepitelial, célula plasmática IgA+ D118	CCR9
26	Eotaxina-3	7	Eosinófilo, basófilo, fibroblasto	CCR3
27	CTACK	9	Célula T de memoria dirigida hacia la piel, célula B	CCR10
28	MEC	5	Célula T, eosinófilo, célula B IgA+	CCR10>3
C y CX3C				
XCL 1	Linfotactina	1 (1)	Célula T, célula asesina natural	XCR1
XCL 2	SCM-1β	1	Célula T, célula asesina natural	XCR1
CX3CL 1	Fractalcina	16	Célula T activada, monocito, neutrófilo, célula asesina natural, células dendríticas inmaduras, células cebadas, astrocitos, neuronas	CX3CR1

Las localizaciones de los cromosomas son para los humanos. Las quimiocinas para las que no hay homólogos humanos se mencionan con las de los cromosomas de ratón.

[†] ELR se refiere a tres aminoácidos que preceden al primer residuo cisteína del motivo CXC. Si estos aminoácidos son Glu-Leu-Arg (esto es, ELR+), la quimiocina es quimiotáctica para neutrófilos; si no lo son (ELR–) la quimiocina es quimiotáctica para linfocitos.

Apéndice V. Constantes inmunológicas

Evaluación de los componentes celulares del sistema inmunitario del ser humano

	Células B	Células T	Fagocitos
Números normales ($\times 10^9$ por litro de sangre)	Aproximadamente 0.3	Total 1.0–2.5 CD4 0.5–1.6 CD8 0.3–0.9	Monocitos 0.15 a 0.6 Leucocitos mononucleares Neutrófilos 3.00 a 5.5 Eosinófilos 0.05 a 0.25 Basófilos 0.02
Medición de la función *in vivo*	Concentraciones séricas de IgA Concentraciones de anticuerpo específico	Prueba cutánea	—
Medición de la función *in vitro*	Producción de anticuerpo inducida en respuesta a mitógeno de hierba carmín (*Phytolacca americana*)	Proliferación de células T en respuesta a fitohemaglutinina o a toxoide tetánico	Fagocitosis Captación de nitroazul de tetrazolio Muerte intracelular de bacterias
Defectos específicos	Véase la fig. 11-8	Véase la fig. 11-8	Véase la fig. 11-8

Evaluación de los componentes humorales del sistema inmunitario de seres humanos

	Inmunoglobulinas				Complemento
Componente	IgG	IgM	IgA	IgE	
Concentraciones normales	600–1 400 mg dl^{-1}	40–345 mg dl^{-1}	60–380 mg dl^{-1}	0–200 UI ml^{-1}	CH$_{50}$ de 125–300 UI ml^{-1}

BIOGRAFÍAS

Emil von Behring (1854-1917) descubrió anticuerpos antitoxina junto con Shibasaburo Kitasato.

Baruj Benacerraf (1920-) descubrió genes que codifican para respuesta inmunitaria, y colaboró en la primera demostración de restricción por MHC.

Jules Bordet (1870-1961) descubrió el complemento como un componente lábil al calor en suero normal, que aumentaría la potencia antimicrobiana de anticuerpos específicos.

Frank MacFarlane Burnet (1899-1985) propuso la primera hipótesis de la selección clonal de la inmunidad adaptativa, que fue objeto de aceptación general.

Jean Dausset (1916-) fue un pionero del estudio del complejo mayor de histocompatibilidad humano o HLA.

Peter Doherty (1940-) y **Rolf Zinkernagel** (1944-) mostraron que el reconocimiento de antígeno por células T está restringido por MHC, lo que estableció la función biológica de las proteínas codificadas por el complejo de histocompatibilidad mayor, y llevó a un entendimiento del procesamiento de antígeno y su importancia en el reconocimiento de antígeno por células T.

Gerald Edelman (1929-) hizo descubrimientos cruciales acerca de la estructura de las inmunoglobulinas, incluso la primera secuencia completa de una molécula de anticuerpo.

Paul Ehrlich (1854-1915) fue un defensor temprano de las teorías humorales de la inmunidad, y propuso una famosa teoría de cadena lateral de formación de anticuerpo, que muestra una notoria semejanza con el pensamiento actual acerca de receptores de superficie.

James Gowans (1924-) descubrió que la inmunidad adaptativa está mediada por linfocitos, lo que enfocó la atención de los inmunólogos en estas células pequeñas.

Michael Heidelberger (1888-1991) creó la valoración cuantitativa de precipitina, lo que introdujo la era de la inmunoquímica cuantitativa.

Charles A. Janeway, Jr. (1945-2003) reconoció la importancia de la coestimulación para iniciar respuestas inmunitarias adaptativas. Predijo la existencia de receptores del sistema inmunitario innato que reconocerían modelos moleculares relacionados con agente patógeno, y emitirían señales para la activación del sistema inmunitario adaptativo. En su laboratorio se descubrió el primer receptor tipo Toll de mamífero que tuvo esta función. También es el principal autor original de este tratado.

Edward Jenner (1749-1823) describió la protección exitosa de seres humanos contra infección por viruela mediante vacunación con virus de la vacuna. Fundó el campo de la inmunología.

Niels Jerne (1911-1994) creó la valoración de placa hemolítica, y emitió varias teorías inmunológicas importantes, incluso una versión temprana de la selección clonal, una predicción de que los receptores de linfocito tendrían sesgo inherente a reconocimiento de MHC, y la red de idiotipo.

Shibasaburo Kitasato (1852-1931) descubrió anticuerpos en colaboración con Emil von Behring.

Robert Koch (1843-1910) definió los criterios necesarios para caracterizar una enfermedad infecciosa, conocidos como los postulados de Koch.

Georges Köhler (1946-1995) fue el pionero de la producción de anticuerpo monoclonal a partir de células formadoras de anticuerpo híbridas, con Cèsar Milstein.

Karl Landsteiner (1868-1943) descubrió los antígenos del grupo sanguíneo ABO. También llevó a cabo estudios detallados de la especificidad de la unión a anticuerpo usando haptenos como antígenos modelo.

Peter Medawar (1915-1987) usó injertos de piel para mostrar que la tolerancia es una característica adquirida de células linfoides, clave de la teoría de la selección clonal.

Elie Metchnikoff (1845-1916) fue el primer defensor de la inmunología celular; enfocó sus estudios sobre la función fundamental de los fagocitos en la defensa del huésped.

CÎsar Milstein (1927-2002) fue el pionero de la producción de anticuerpo monoclonal con Georges Köhler.

Louis Pasteur (1822-1895) fue un microbiólogo e inmunólogo francés que validó el concepto de la inmunización estudiado por vez primera por Jenner. Preparó vacunas contra el cólera de pollos, y contra la rabia.

Rodney Porter (1917-1985) encontró la estructura polipeptídica de la molécula de anticuerpo, lo que preparó el terreno para su análisis mediante secuenciación de proteína.

Ignác Semmelweis (1818-1865) médico alemán-húngaro que determinó por vez primera una conexión entre la higiene en los hospitales y una enfermedad infecciosa, la fiebre puerperal, y por consiguiente introdujo la antisepsia en la práctica médica.

George Snell (1903-1996) resolvió los aspectos genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad murino y generó las cepas congénicas necesarias para su análisis biológico, lo cual preparó el terreno para el entendimiento actual de la participación del MHC en los aspectos biológicos de la célula T.

Susumu Tonegawa (1939-) descubrió la recombinación somática de genes que codifican para receptor inmunitario, que fundamentan la generación de diversidad en anticuerpos y receptores de células T humanos y murinos.

Don C. Wiley (1944-2001) resolvió la primera estructura cristal de una proteína del MHC I, lo que proporcionó una información asombrosa acerca de cómo las células T reconocen su antígeno en el contexto de moléculas del MHC.

GLOSARIO

En el contexto de las inmunoglobulinas, α es el tipo de cadena pesada en IgA. También se encuentran cadenas llamadas α en muchas otras proteínas, por ejemplo, moléculas del MHC y receptores de célula T.

Absorción es la eliminación de los anticuerpos específicos de un antígeno de un antisuero para hacerlo específico de otro antígeno u otros antígenos.

Los **acarreadores** son proteínas extrañas a las cuales pueden acoplarse antígenos no inmunogénicos pequeños, o haptenos, para hacer a los últimos inmunogénicos. *In vivo*, las proteínas propias también pueden servir como acarreadores si son modificadas de manera correcta por el hapteno; esto tiene importancia en la alergia a fármacos.

La **activación de macrófagos** es el aumento de la capacidad de dichas células para matar agentes patógenos fagocitados y para producir citocinas, que aparece después de su interacción específica de antígeno con una célula T efectora.

Los cambios que ocurren en las paredes del endotelio de vasos sanguíneos de pequeño calibre como resultado de inflamación, de incremento de la permeabilidad y de la producción aumentada de moléculas de adherencia celular y citocinas, se conocen en general como **activación endotelial**.

El antígeno activa linfocitos específicos, mientras que todos los mitógenos, por definición, activan casi todos los linfocitos, un proceso conocido como **activación policlonal** porque involucra múltiples clonas de especificidad diversa. Esos mitógenos se conocen como **mitógenos policlonales.**

ADCC: véase **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.**

Las **adenoides** son tejidos linfoides relacionados con mucosas localizados en la cavidad nasal.

Adherencia, moléculas de: véase **moléculas de adherencia celular.**

Las **adresinas vasculares** son moléculas ubicadas sobre células endoteliales a las cuales se unen las moléculas de adherencia de los leucocitos. Tienen una función clave en la conducción selectiva de leucocitos hacia sitios particulares en el cuerpo.

Las subpoblaciones de linfocitos pueden aislarse mediante **adsorción** sobre cajas de Petri cubiertas con anticuerpos monoclonales contra marcadores de superficie celular, a los cuales se unen los linfocitos.

Un **adyuvante** es cualquier sustancia que aumenta la respuesta inmunitaria contra un antígeno con el cual está mezclada.

Afinidad es la fuerza de unión de una molécula a otra en un sitio único, como la unión de un fragmento Fab monovalente de anticuerpo a un antígeno monovalente. Véase también **avidez**.

Agammaglobulinemia: véase **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA).**

Agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X: véase **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.**

La **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)** es un trastorno genético en el cual se suspende el desarrollo de las células B en la etapa de célula pre-B, y no se forman células B maduras ni anticuerpos. La enfermedad se debe a un defecto en el gen que codifica la proteína tirosincinasa Btk.

Un **agente patógeno oportunista** es aquel que en circunstancias normales no causa enfermedad en individuos sanos, pero que puede causarla en sujetos con alteración de las defensas del hospedador, como ocurre, por ejemplo, en el sida.

Los **agentes patogénicos**, o **agentes patógenos,** son microorganismos que pueden causar enfermedades cuando infectan a un hospedador.

Aglutinación es la agrupación de partículas, por lo general por unión de moléculas de anticuerpo a antígenos sobre la superficie de partículas adyacentes. Se dice que esas partículas se **aglutinan**.

Las **agrupaciones de diferenciación (CD)** son grupos de anticuerpos monoclonales que identifican la misma molécula de superficie celular. La molécula de superficie celular se designa CD, seguida por un número (p. ej., CD1, CD2, etc). En el apéndice II se presenta una lista actualizada de CD.

AID: véase **desaminasa de citidina inducida por activación**.

Los **alelos** son variantes de un locus genético único.

Los **alergenos** son antígenos que desencadenan reacciones de hipersensibilidad o alérgicas.

Alergia es una reacción sintomática a un antígeno ambiental por lo general inocuo. Se produce por la interacción entre un antígeno y su anticuerpo o células T cebadas producidos por exposición previa al mismo antígeno.

La producción o exacerbación de una respuesta de tipo hipersensible a un antígeno debido a respuestas inmunitarias innatas que se producen por activación de receptores de tipo Toll se conoce como **alergia de tipo innato**.

Cuando el trabajo de una persona induce alergia, ésta se llama **alergia ocupacional**.

Los anticuerpos producidos contra antígenos de otro miembro de la misma especie **(aloantígenos)** se conocen como **aloanticuerpos**.

Se dice que dos individuos o dos cepas de ratones cuyos MHC son distintos son **alogénicos**. El término también puede usarse para diferencias alélicas en otros loci. El rechazo de tejidos injertados provenientes de donadores no emparentados por lo general se origina por respuestas de células T a moléculas del MHC alogénicas (aloantígenos) expresadas por los tejidos injertados. Véase también **singénico**, **xenogénico**.

Un **aloinjerto** es un injerto de tejido proveniente de un donador alogénico o no propio de la misma especie; esos injertos siempre se rechazan a menos que se produzca inmunosupresión en el receptor.

Alorreactividad describe la estimulación de células T por moléculas del MHC que no son las propias; marca el reconocimiento de moléculas del MHC alogénicas. Esas respuestas también se llaman **alorreacciones** o respuestas **alorreactivas**.

El **alorreconocimiento directo** de un tejido injertado involucra células presentadoras de antígeno del donador que abandonan el injerto, que migran por la linfa a los ganglios linfáticos regionales y que activan células T del hospedador que portan los receptores de célula T correspondientes.

El **alorreconocimiento indirecto** de un tejido injertado comprende la captación de proteínas alogénicas por las células presentadoras de antígeno del receptor y su presentación a células T por moléculas del MHC propias.

Los **alotipos** son polimorfismos alélicos que pueden detectarse mediante anticuerpos específicos para los productos génicos polimórficos. En inmunología, diferencias **alotípicas** de las regiones constantes de moléculas de inmunoglobulina tuvieron importancia para descifrar los aspectos genéticos de los anticuerpos.

ALPS: véase **síndrome linfoproliferativo autoinmunitario**.

Amígdalas: véase amígdalas linguales; amígdalas palatinas.

Las **amígdalas linguales** son tejido linfoide periférico de mucosas situado en la base de la lengua.

Las **amígdalas palatinas** son tejidos linfoides periféricos de las mucosas localizados a ambos lados de la garganta.

La **aminopeptidasa del retículo endoplásmico asociada con la preparación del antígeno (ERAAP)** es una enzima del ER que recorta polipéptidos largos hasta un tamaño adecuado para que puedan unirse a moléculas del MHC de clase I.

Las **anafilatoxinas** son fragmentos pequeños de proteínas del complemento, liberadas por división durante la activación del complemento. Estos fragmentos pequeños son reconocidos por receptores específicos y reclutan líquido y células inflamatorias en los sitios de su liberación. Los fragmentos C5a, C3a y C4a son anafilatoxinas, listadas en orden de potencia decreciente *in vivo*.

La **anafilaxia sistémica** es la forma más peligrosa de reacción de hipersensibilidad inmediata. Involucra antígenos en el torrente sanguíneo que activan células cebadas en todo el cuerpo. La inducción de estas células causa vasodilatación difundida, acumulación de líquido en los tejidos tumefacción de la epiglotis y a menudo la muerte.

En un **análisis de captación de antígeno**, el antígeno se une a un anticuerpo específico y su presencia es detectada por un segundo anticuerpo que se debe marcar y dirigir a un epítopo diferente.

El **análisis de Scatchard** es un análisis matemático de unión de equilibrio que permite determinar la afinidad y la valencia de una interacción entre un receptor y su ligando.

La **anemia aplásica** es una falla de las células primordiales de la médula ósea, de modo que cesa la formación de todos los elementos celulares de la sangre; puede tratarse por medio de trasplante de médula ósea.

La **anemia hemolítica autoinmunitaria** es una enfermedad con cifras bajas de eritrocitos (anemia), que se produce por autoanticuerpos que se unen a antígenos de superficie de los eritrocitos y que establecen al eritrocito como diana para su destrucción.

Anergia es un estado de falta de capacidad de respuesta a antígenos. Se dice que las personas son **anérgicas** cuando no pueden montar reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío a antígenos a los que quedan expuestas, mientras que se dice que las células T y las B son **anérgicas** cuando no pueden responder a su antígeno específico en condiciones óptimas de estimulación.

Un **anticuerpo** es una proteína que se une de manera específica a una sustancia particular, su antígeno. Cada molécula de anticuerpo tiene una estructura única que le permite unirse de modo específico a su antígeno correspondiente, pero todos los anticuerpos tienen la misma estructura general y se conocen en conjunto como inmunoglobulinas o Ig. Los anticuerpos se producen en las células plasmáticas en respuesta a infecciones o inmunizaciones y se unen a agentes patógenos y los neutralizan, o los preparan para ser captados y destruidos por los fagocitos.

Los **anticuerpos antiidiotipo** son anticuerpos creados contra determinantes antigénicos singulares para la región variable de un anticuerpo único.

Anticuerpos antiinmunoglobulina: véase **anticuerpos antiisotípicos**.

Los **anticuerpos antiisotípicos** son anticuerpos contra características universales de un isotipo de región constante dado (como γ o μ) de una especie que se produce al inmunizar un miembro de otra especie con dicho isotipo. Esos anticuerpos se unirán a cualquier anticuerpo de ese isotipo y, de esta manera, son útiles para detectar moléculas de anticuerpo unidas en inmunoensayos y otras aplicaciones.

Los anticuerpos monoclonales inmunosupresores que inducen la destrucción de linfocitos *in vivo* se conocen como **anticuerpos eliminadores**. Se usan para tratar episodios de rechazo agudo de injerto.

Los **anticuerpos monoclonales** se producen por una clona única de células B. Los anticuerpos monoclonales por lo general se producen al crear células formadoras de anticuerpo híbridas a partir de una fusión de células de mieloma no secretoras con células inmunes del bazo.

Los **anticuerpos naturales** son moléculas producidas por el sistema inmunitario en ausencia aparente de infección. Tienen especificidad amplia para antígenos propios y microbianos, pueden reaccionar con muchos agentes patógenos y son capaces de activar el complemento.

Los **anticuerpos no eliminadores** que se crean para inmunosupresión bloquean la función de proteínas diana sobre células sin hacer que éstas sean destruidas.

Un **antígeno** es cualquier molécula que se une de manera específica a un anticuerpo. Su nombre deriva de su capacidad para **gen**erar **anti**cuerpos. Sin embargo, algunos antígenos no estimulan la producción de anticuerpos por sí mismos; los que pueden inducir la producción de anticuerpos se llaman inmunógenos.

El **antígeno de linfocito cutáneo (CLA)** es una molécula de superficie celular que participa en la dirección de linfocitos hacia la piel en los seres humanos.

El **antígeno del grupo sanguíneo Rhesus (Rh)** se encuentra en la membrana eritrocítica y también es detectable sobre los eritrocitos de monos rhesus. Los anticuerpos anti-Rh no aglutinan eritrocitos de ser humano, de modo que el antígeno Rh debe detectarse al usar una prueba de Coombs.

Antígeno leucocitario humano: véase **HLA**.

Los **antígenos de activación muy tardía (VLA)** son miembros de la familia de integrina β_1 involucrados en interacciones entre una célula y otra y entre una célula y la matriz. Algunos VLA tienen importancia en la migración de leucocitos y de linfocitos.

Los **antígenos de grupo sanguíneo** son moléculas de superficie ubicadas sobre los eritrocitos, que son detectables con anticuerpos provenientes de otros individuos. Los principales antígenos de grupo sanguíneo se llaman ABO y Rh (Rhesus) y se usan de modo sistemático para tipificar sangre. Hay muchos otros antígenos de grupo sanguíneo.

Los **antígenos de histocompatibilidad menor (antígenos H menores)** son péptidos de proteínas celulares polimórficas unidos a moléculas del MHC que pueden provocar rechazo de injertos cuando son reconocidos por las células T.

Los tumores trasplantados a receptores singénicos pueden crecer de manera progresiva o ser rechazados por el reconocimiento de células T de **antígenos de rechazo tumoral** (**TRA**). Los TRA son péptidos de proteínas celulares mutantes o que se expresan en exceso unidas a moléculas de MHC de clase I sobre la superficie de las células tumorales.

Algunos antígenos inducen respuestas sólo en individuos que tienen células T; se llaman **antígenos dependientes del timo,** o **antígenos TD**. Otros antígenos pueden desencadenar la producción de anticuerpo en ausencia de células T y se llaman **antígenos independientes del timo** o **antígenos TI**. Hay dos tipos de antígenos TI: los **antígenos TI-1**, que tienen función activadora de células B intrínseca, y los **antígenos TI-2**, que parecen activar células B al tener múltiples epítopos idénticos que forman enlaces cruzados con el receptor de célula B.

Los **antígenos H** o **antígenos de histocompatibilidad** se conocen como antígenos mayores de histocompatibilidad cuando codifican proteínas (las moléculas del MHC) que presentan péptidos extraños a células T, y como antígenos H menores cuando presentan péptidos propios polimórficos a células T. Véase también **histocompatibilidad**.

Los **antígenos leucocíticos funcionales** o **LFA**, son moléculas de adherencia celular inicialmente definidas con anticuerpos monoclonales: **LFA-1** es una integrina β_2; **LFA-2** (ahora denominado con frecuencia CD2) es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas, igual que **LFA-3** (ahora llamado CD58). LFA-1 es en particular importante en la adherencia de células T a células endoteliales y a células presentadoras de antígeno.

Los antígenos en el cuerpo de un individuo se llaman por convención **antígenos propios.** Los linfocitos se investigan durante sus etapas inmaduras para buscar reactividad con antígenos propios, y los que muestran respuesta sufren apoptosis.

Un **antisuero** es el componente líquido de sangre coagulada de un individuo inmune, que contiene anticuerpos contra la molécula usada para inmunización. Los antisueros contienen colecciones heterogéneas de anticuerpos, que se unen al antígeno usado para inmunización, pero cada uno tiene su propia estructura, su propio epítopo sobre el antígeno y su propio grupo de reacciones cruzadas. Su heterogeneidad hace que cada antisuero sea singular.

Las mordeduras de serpientes venenosas pueden tratarse mediante la identificación de la serpiente y la inyección de una **antivenina** específica para el veneno de dicha serpiente.

AP-1 es un factor de transcripción que se produce como resultado de señalizaciones intracelulares provenientes de los receptores de antígeno de los linfocitos.

APECED: véase **poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica.**

El **apéndice** es un tejido linfoide relacionado con el intestino, localizado al principio del colon.

La **apoptosis,** o muerte celular programada, es una forma de expiración celular en la cual la célula activa un programa de muerte interno. Se caracteriza por degradación del DNA nuclear, degeneración y condensación del núcleo y la fagocitosis de restos celulares. Las células en proliferación a menudo experimentan apoptosis, que es un proceso natural en el desarrollo, y los linfocitos en proliferación pasan por índices altos de apoptosis en el desarrollo y durante respuestas inmunitarias. La apoptosis contrasta con la necrosis, la muerte causada por factores externos, que ocurre en situaciones como envenenamiento y privación de oxígeno.

El **área paracortical**, o **paracorteza**, es el área de células T de ganglios linfáticos, que yace justo por debajo de la corteza folicular, la cual está compuesta principalmente de células B.

Las **áreas de células T** en órganos linfoides periféricos están enriquecidas en células T indiferenciadas y son distintas de las zonas de células B y los elementos del estroma. Son los sitios en los cuales inician las respuestas inmunitarias adaptativas.

Artemis es una endonucleasa involucrada en los reordenamientos génicos que genera genes funcionales de inmunoglobulina y de receptor de célula T.

Una **articulación codificadora** está formada por la unión imprecisa de un segmento génico V a un segmento génico (D)J en genes de inmunoglobulina o de receptor de célula T.

Una **articulación de señal** está formada por la unión precisa de secuencias de reconocimiento de señal en el proceso de recombinación somática que produce genes de receptor de célula T y de inmunoglobulina. El fragmento de cromosoma que contiene la articulación de señal se escinde de él como un pequeño círculo de DNA.

El síndrome de **artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)** es una condición autoinflamatoria hereditaria provocada por mutaciones en una proteína que interactúa con pirina.

La **artritis reumatoide** es una enfermedad articular inflamatoria frecuente que tal vez se deba a una respuesta autoinmunitaria. La enfermedad se acompaña de la producción de **factor reumatoide**, un anticuerpo IgM anti-IgG que también puede producirse en respuestas inmunitarias normales.

El **asma alérgica** es una reacción alérgica a antígenos inhalados, que causa constricción de los bronquios y dificultad para respirar.

La **ataxia-telangiectasia (AT)** es una enfermedad caracterizada por marcha tambaleante, múltiples vasos sanguíneos desorganizados y una inmunodeficiencia en una proteína llamada ATM, que contiene una cinasa que se cree que es importante para emitir señales de roturas de DNA bicatenario.

El **atenuador de linfocitos B y T (BTLA)** es el receptor relacionado con CD28 inhibidor expresado por células B y células T.

Se dice que los agentes patógenos están **atenuados** cuando pueden crecer en su hospedador e inducir inmunidad sin producir enfermedad clínica grave.

Atopia es la tendencia aumentada que se observa en algunas personas a producir reacciones de hipersensibilidad inmediatas (generalmente mediadas por anticuerpos IgE) contra sustancias inocuas.

Los anticuerpos específicos de antígenos propios se llaman **autoanticuerpos**.

Los antígenos propios contra los cuales el sistema inmunitario crea una respuesta se llaman **autoantígenos**.

Autofagia es la digestión y la desintegración por una célula de sus propios organelos y proteínas en los lisosomas. Quizá sea una vía mediante la cual las proteínas citosólicas pueden procesarse para ser presentadas sobre moléculas del MHC de clase II.

Un injerto de tejido de un sitio a otro en el mismo individuo se llama **autoinjerto**.

Autorreactividad describe respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos propios.

Avidez es la suma total de la fuerza de unión de dos moléculas o células entre sí en múltiples sitios. Es distinta de la afinidad, que es la fuerza de unión de un sitio de una molécula a su ligando.

La **azatioprina** es un potente inmunosupresor que se transforma en su forma activa *in vivo* y después mata con rapidez células en proliferación, incluso linfocitos que muestran respuesta a tejidos injertados.

El **4-1BB** es un miembro de la familia del receptor de TNF que se une de modo específico a la proteína de la familia del TNF del **ligando 4-1BB**.

B7-RP es un ligando para moléculas B7.

Las **bacterias,** que producen numerosas enfermedades infecciosas**,** son microorganismos procariotas que existen en muchas especies y cepas. Las bacterias pueden vivir sobre superficies corporales, en espacios extracelulares, en vesículas celulares o en el citosol, y diferentes especies bacterianas causan enfermedades infecciosas distintivas.

Las **bacterias encapsuladas** tienen una cubierta de carbohidratos gruesa que las protege contra fagocitosis. Causan infecciones extracelulares y sólo son captadas y destruidas con eficacia por fagocitos si primero quedan cubiertas con anticuerpos y moléculas del complemento.

Las bacterias con cápsulas grandes son difíciles de ingerir por los fagocitos. Estas bacterias encapsuladas a menudo producen pus en el sitio de infección y por lo tanto se les denomina **bacterias formadoras de pus** o **bacterias piógenas**. Los microorganismos piógenos solían matar a muchas personas jóvenes. En la actualidad, dichas infecciones se limitan en gran parte a los ancianos.

Las **balsas lipídicas** son pequeñas áreas ricas en colesterol en la membrana celular que son relativamente resistentes a la solubilización con detergentes suaves.

BALT: véase **tejido linfoide relacionado con los bronquios.**

Barril β: véase **lámina β.**

Los **basófilos** son leucocitos que contienen gránulos que se tiñen con colorantes básicos y que se cree que tienen una función similar a la de las células cebadas.

El **bazo** es un órgano ubicado en el lado superior izquierdo de la cavidad peritoneal, que contiene una pulpa roja que participa en la eliminación de células sanguíneas senescentes y una pulpa blanca de células linfoides que responden a antígenos que la sangre lleva a dicho órgano.

Bb es el fragmento activo grande del componente del complemento, factor B. Se produce cuando el factor B es captado por C3b unido y es dividido por el factor D. Bb permanece asociado con C3b y es el componente proteasa de serina de la convertasa de C3 de la vía alternativa.

La proteína conocida como **Bcl-2** protege a las células contra la apoptosis al unirse a la membrana mitocondrial. Es codificada por el gen *bcl-2*, que se descubrió en el punto de rotura de una translocación cromosómica oncogénica en la leucemia de células B.

El fago parecido a anticuerpo puede producirse al clonar genes de la región V de inmunoglobulina en un fago filamentoso que, de esta manera, expresa dominios parecidos a antígeno sobre su superficie, lo que forma una **biblioteca de representación de fago**. El fago de unión a antígeno puede replicarse en bacterias. Esta técnica puede usarse para crear anticuerpos nuevos de cualquier especificidad.

Las **bibliotecas de despliegue de antígenos** son bibliotecas de clonas de cDNA en vectores de expresión o bibliotecas de bacteriófagos que codifican secuencias peptídicas al azar que pueden expresarse como parte de la cubierta del fago. Se usan para identificar las dianas de anticuerpos específicos y, en algunos casos, de células T.

La **BLIMP-1** (proteína de maduración inducida por linfocitos B 1) es un represor de la transcripción que actúa en plasmablastos para dirigir su diferenciación hacia células plasmáticas.

Blk: véase **tirosincinasa**.

BLNK (proteína de unión de las células B) es una proteína de andamiaje de las células B que recluta proteínas involucradas en la vía de señalización intracelular proveniente del receptor de antígeno.

La **bolsa de Fabricio** de los pollos es el sitio del desarrollo de células B.

La **bradicinina** es un péptido vasoactivo que se produce como resultado de daño hístico y actúa como un mediador inflamatorio.

El fragmento del complemento **C3b** es el principal producto de la enzima convertasa de C3, y la principal molécula efectora del sistema de complemento. Tiene un enlace tioéster muy reactivo que permite que se una de manera covalente a la superficie sobre la cual se genera. Una vez unido, actúa como una opsonina para promover la destrucción de agentes patógenos por fagocitos y la eliminación de complejos inmunitarios; el receptor del complemento CR1 se une a C3b, mientras que los receptores del complemento CR1, CR2 y CR3 se unen al derivado proteolítico de C3b, iC3b.

C3dg es un producto de desintegración de C3b que permanece fijo a la superficie microbiana, donde puede unirse a CD21, el receptor del complemento CR2.

C5 es un componente del complemento inactivo que es dividido por la **convertasa de C5** para liberar el potente péptido inflamatorio **C5a** y un fragmento de mayor tamaño, **C5b**, que inicia la formación de un complejo de ataque de membrana desde los componentes terminales del complemento.

Los componentes del complemento **C6**, **C7** y **C8** forman un complejo con el fragmento del complemento activo **C5b** durante los eventos finales de la activación del complemento. Este complejo se inserta en la membrana e induce la polimerización de **C9** para formar un poro conocido como el complejo de ataque de membrana.

La **cadena γ común (γ_c)** es una cadena polipeptídica transmembrana (CD132) que es común en un subgrupo de receptores de citocina.

La **cadena invariable (Ii)** se ensambla como parte de una proteína del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II en el retículo endoplásmico y protege a la molécula del MHC contra la unión a péptidos en ese lugar. Cuando la molécula del MHC llega a un endosoma, la Ii se degrada, lo que deja a la molécula del MHC de clase II con capacidad de unirse a péptidos antigénicos.

Cadena L: véase **cadena ligera**.

La **cadena ligera (cadena L)** de inmunoglobulina es el más pequeño de los dos tipos de cadena polipeptídica que constituyen una molécula de inmunoglobulina. Consta de un dominio V y de uno C, y está unida a la cadena pesada mediante un enlace disulfuro. Hay dos clases o isotipos de cadena ligera, conocidos como κ y λ, que se producen a partir de loci genéticos separados.

La **cadena ligera sustituta** consta de dos moléculas llamadas VpreB y $\lambda5$. Junta, esta cadena puede aparearse con una cadena pesada en marco, moverse hacia la superficie celular y emitir señales para el crecimiento de células pre-B.

Todas las moléculas de inmunoglobulina tienen dos tipos de cadenas, una **cadena pesada** (**cadena H**), y una cadena ligera. La unidad de inmunoglobulina básica consta de dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Las cadenas pesadas vienen en diversas **clases de cadena pesada** (isotipos), cada una de las cuales confiere una actividad funcional distintiva a la molécula de anticuerpo.

La fosfatasa de serina/treonina citosólica **calcineurina** tiene una función crucial en la vía de señalización del receptor de célula T. Los fármacos inmunosupresores ciclosporina A y tacrolimús (también conocido como FK506) forman complejos con proteínas celulares llamadas inmunoglobulinas que se unen a la calcineurina y la desactivan, lo que suprime las respuestas de las células T.

El Ca^{2+} actúa como una señal intracelular principalmente al unirse a la proteína **calmodulina**, que entonces puede acoplarse a una amplia variedad de enzimas, incluso la calcineurina, y regular la actividad de las mismas.

La proteína **calnexina** se une a miembros parcialmente plegados de la superfamilia de proteínas de inmunoglobulina y las retiene en el retículo endoplásmico hasta que se completa el plegamiento.

La **calreticulina** es el chaperón molecular que se une inicialmente al MHC de clase I, al MHC de clase II y a otras proteínas que contienen dominios parecidos a inmunoglobulina, como receptores de antígenos de células T y de células B.

Cuando una proteína se une a un ligando, la proteína a menudo experienta un cambio de su estructura terciaria, o un **cambio conformacional**, que tiene un efecto sobre su función, sea al activarla o inhibirla.

Las células B activadas producen primero IgM, pero después experimentan un **cambio de clase** para secretar anticuerpos de diferentes clases: IgG, IgA e IgE. Esto no afecta la especificidad del anticuerpo, pero altera las funciones efectoras que un anticuerpo puede desempeñar, al reemplazar una región constante de cadena pesada por otro. El cambio de clase sólo ocurre en genes de cadena pesada de inmunoglobulina reordenados en células B activadas por antígeno.

Captación de citocina: véase **valoración de captación de antígeno.**

Las **caspasas** son una familia de proteasas de cisteína estrechamente relacionadas que dividen proteínas en residuos de ácido aspártico. Tienen funciones importantes en la apoptosis.

Las **caspasas efectoras** son proteasas intracelulares que se activan como resultado de una señal apoptósica e inician los cambios celulares relacionados con la apoptosis.

En la vía de señalización que provoca apoptosis, las **caspasas iniciadoras** promueven la muerte celular al dividir y activar otras caspasas.

Cbl es una ligasa de ubiquitina que reconoce proteínas fosforiladas en sus residuos de tirosina y las establece como diana para su destrucción.

Las quimiocinas **CCL18** (DC-CK), **CCL19** y **CCL21** (SLC) son producidas por células en órganos linfoides periféricos y atraen células T.

CCR7: receptor para la quimiocina CCL21 ubicado sobre células T.

CD: véanse **agrupaciones de diferenciación** y el apéndice II.

CD2 es la molécula de adherencia celular de la superfamilia de inmunoglobulinas, también conocida como LFA-2.

La proteína de superficie celular **CD4** es importante para el reconocimiento por el receptor de célula T de péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC de clase II. Actúa como un correceptor por medio de la unión a la superficie lateral de las moléculas del MHC de clase II.

La proteína de superficie celular **CD8** es importante para el reconocimiento del receptor de células T de péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC de clase I. Actúa como un correceptor al unirse a la superficie lateral de las moléculas del MHC de clase I.

CD11b:CD18: véase **CR3.**

CD11c:CD18: véase **CR4.**

CD21: véase **CR2.**

CD27 es una proteína de la familia del receptor de TNF expresado sobre células T indiferenciadas, que se une a CD70 sobre células dendríticas y emite una potente señal coestimuladora para células T en etapas tempranas del proceso de activación.

CD28 sobre células T es el receptor para las moléculas coestimuladoras B7 sobre células presentadoras de antígeno especializadas, como células dendríticas. Es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas.

CD30 sobre células B y el **ligando CD30** sobre células T auxiliares son moléculas coestimuladoras involucradas en la estimulación de la proliferación de células B indiferenciadas activadas por antígeno.

CD31: véase **PECAM**.

CD34 es una proteína de superficie celular presente sobre células primordiales hematopoyéticas. Es un ligando para L-selectina.

CD35: véase **CR1**.

CD45, o el antígeno común de leucocito, es una tirosinfosfatasa transmembrana que se encuentra en todos los leucocitos. Se expresa en diferentes isoformas sobre diferentes tipos de células, incluso los diferentes subtipos de células T. Estas isoformas suelen denotarse por la designación de CD45R seguida por el exón cuya presencia da lugar a patrones distintivos de unión a anticuerpos.

CD46: véase **cofactor de proteólisis de membrana (MCP).**

CD55: véase **factor acelerador de la descomposición (DAF).**

CD58 es la molécula de adherencia celular de la familia de inmunoglobulinas, también conocida como LFA-3. Véase **antígenos de función de leucocito**.

CD59: véase **protectina**.

CD70 es el ligando para CD27.

CD80 y **CD86:** véase **B7.1** y **B7.2.**

CDR2: véase **regiones determinantes de complementariedad.**

Una **célula B** o **linfocito B**, es uno de los dos tipos principales de linfocitos. El receptor de antígeno sobre los linfocitos B, por lo general llamado el receptor de célula B, es una inmunoglobulina de superficie celular. En el momento de la activación por antígeno, las células B se diferencian en células que producen moléculas de anticuerpo de la misma especificidad de antígeno que su receptor. Las células B se dividen en dos clases. Las **células B-1**, también conocidas como células BCD5, son una clase de células B atípicas, que se renuevan por sí solas y que se encuentran principalmente en las cavidades peritoneal y pleural en los adultos. Tienen un repertorio mucho menos diverso de receptores que las **células B-2** (también conocidas como células B convencionales). Estas últimas se generan en la médula ósea durante toda la vida y pueblan la sangre y los tejidos linfoides.

Célula B-1, **célula B-2**: véase **célula B**.

Durante el desarrollo de células B, la etapa de **célula pre-B grande** tiene un gen de cadena pesada reordenado y expresa un receptor de célula pre-B de superficie celular.

La **célula pro-B tardía** es la etapa en el desarrollo de células T en la cual ocurre la unión de V_H a DJ_H.

Las **células auxiliares foliculares** son un subgrupo de células T de memoria central positivas para CXCR5, que producen IL-2 y proporcionan ayuda a las células B.

Las **células B CD5$^+$** son una clase de células B atípicas que se renuevan por sí solas y que se encuentran principalmente en las cavidades peritoneal y pleural en los adultos. Tienen un repertorio de receptores mucho menos diverso que las células B convencionales y dado que son las primeras células B que se producen también se conocen como células B-1.

Las **células B inmaduras** son células B que han reordenado un gen de cadena pesada y uno de cadena ligera, ambos de la región V, y que expresan IgM de superficie, pero que todavía no han madurado lo suficiente como para expresar también IgD en el exterior.

Las **células B maduras** son aquellas que han adquirido IgM e IgD de superficie y la capacidad de responder a antígenos.

Las **células cebadas** son células grandes que se encuentran en el tejido conectivo en todo el cuerpo; son más abundantes en los tejidos submucosos y en la dermis. Contienen gránulos grandes que almacenan diversas moléculas mediadoras, incluso la amina vasoactiva histamina. Las células cebadas tienen receptores Fcε (FcεRI) de alta afinidad que les permiten unirse a monómeros de IgE. La unión de antígenos a esta IgE induce la desgranulación de las células cebadas y su activación, lo que produce una reacción de hipersensibilidad inmediata local o sistémica. Las células cebadas tienen una participación crucial en las reacciones alérgicas.

Las **células cebadas de las mucosas** son células especializadas presentes en dicho tejido. Producen poca histamina pero grandes cantidades de otros mediadores inflamatorios, como prostaglandinas y leucotrienos.

Células con micropliegues: véase **células M**.

Las **células de Kupffer** son fagocitos que yacen en los sinusoides hepáticos; eliminan de la sangre restos y células moribundas, pero no se sabe que induzcan respuestas inmunitarias.

Las **células de Langerhans** son células dendríticas inmaduras fagocíticas que se encuentran en la epidermis. Pueden migrar desde la epidermis hasta ganglios linfáticos regionales mediante los vasos linfáticos aferentes. En el ganglio linfático se diferencian en células dendríticas maduras.

Las **células de memoria** son los linfocitos que median la retentiva inmunitaria. Son más sensibles a antígenos que los linfocitos indiferenciados y responden con rapidez en el momento de la exposición repetitiva al antígeno que originalmente las indujo. Se han definido tanto **células B de memoria** como **células T de memoria.**

Las **células de memoria central** son una clase de células de memoria con propiedades de activación características que se cree que residen en las áreas de células T de tejidos linfoides periféricos.

Las **células de memoria efectoras** al parecer están especializadas para entrar con rapidez a tejidos inflamados después de la reestimulación con antígenos.

Las **células de Reed-Sternberg** son las células B malignas grandes que se encuentran en la enfermedad de Hodgkin.

El desarrollo de los linfocitos B y de los T ocurre en asociación con **células del estroma** que proporcionan diversas señales, solubles y unidas a célula, al linfocito en desarrollo.

Las **células dendríticas** son células derivadas de la médula ósea que se encuentran en casi todos los tejidos, incluso en los linfoides. Se distinguen dos subgrupos funcionales principales. Las células dendríticas convencionales captan antígenos en tejidos periféricos, se activan por contacto con agentes patógenos y viajan hacia los órganos linfoides periféricos, donde son los estimuladores más potentes de respuestas de células T. Las células dendríticas plasmacitoides también captan antígenos y los presentan, pero su principal función en una infección es producir grandes cantidades de los interferones antivíricos. Estos dos tipos de células dendríticas difieren de las células dendríticas foliculares en que presentan antígenos a células B en los folículos linfoides.

Las **células dendríticas convencionales** son la línea de células dendríticas que participa principalmente en la presentación de antígeno a células T indiferenciadas, y en la activación de las mismas. *cfr*. **células dendríticas plasmacitoides.**

Las **células dendríticas foliculares (FDC)** de folículos linfoides son células de origen incierto. Se caracterizan por prolongaciones ramificadas largas que hacen contacto íntimo con muchas células B. Tienen receptores Fc que no son internalizados mediante endocitosis mediada por receptores y, así, sostienen complejos antígeno:anticuerpo sobre la superficie durante periodos prolongados. Estas células son cruciales en la selección de células B de unión a antígeno durante respuestas de anticuerpos.

Tejidos de todo el cuerpo contienen **células dendríticas inmaduras** fagocíticas, que abandonan los tejidos y maduran en respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos. Véase también **células dendríticas**.

Células dendríticas interdigitadas: véase **células dendríticas.**

Células dendríticas intratímicas: véase **células dendríticas.**

Las **células dendríticas plasmacitoides** son un linaje distinto de células dendríticas que secretan grandes cantidades de interferón en el momento de la activación por agentes patógenos y por sus productos, mediante receptores como los de tipo Toll. *cfr*. **células dendríticas convencionales.**

Las funciones de las células T efectoras siempre se valoran mediante los cambios que producen en **células diana** portadoras de antígeno. Éstas pueden ser células B que se activan para producir anticuerpos; macrófagos, que se activan para matar bacterias, células tumorales o células marcadas que son eliminadas por células T citotóxicas.

Las **células efectoras accesorias** en la inmunidad adaptativa son células que ayudan en la respuesta pero que no median de modo directo el reconocimiento específico de antígeno. Incluyen fagocitos, células cebadas y linfocitos NK.

Los antígenos y los agentes patógenos entran al cuerpo desde el intestino a través de células llamadas **células M (células con micropliegues),** que están especializadas para esta función. Se encuentran sobre el tejido linfoide relacionado con el intestino, como las placas de Peyer. Pueden proporcionar una ruta de infección para el VIH.

Las **células mononucleares de la sangre periférica (PBMC)** son linfocitos y monocitos aislados a partir de sangre periférica, por lo general mediante centrifugación por densidad con Ficoll-Hypaque™.

Las **células plasmáticas** son linfocitos B con diferenciación terminal, y son las principales células secretoras de anticuerpos del organismo. Se encuentran en la médula de los ganglios linfáticos, en la pulpa roja esplénica y en la médula ósea.

Durante el desarrollo de las células B, las **células pre-B** son células que han reordenado sus genes de cadena pesada, pero no los de cadena ligera.

Células pre-B pequeñas: véase **células pre-B grandes**.

El término **células presentadoras de antígeno (APC)** por lo general se refiere a células muy especializadas que pueden procesar antígenos y desplegar sus fragmentos peptídicos sobre la superficie celular junto con otras proteínas coestimuladoras necesarias para activar células T indiferenciadas. Las principales células presentadoras de antígeno para células T indiferenciadas son células dendríticas, macrófagos y células B.

Las **células primordiales embrionarias (ES)** son células tempranas del embrión que crecerán de manera continua en un medio de cultivo y que retienen la capacidad para contribuir con todos los linajes celulares. Las células ES de ratón se pueden manipular desde el punto de vista genético en cultivos de tejidos, y después insertar en blastocistos de ratón para generar líneas mutantes de ratones.

Células pro-B tempranas: véase **células pro-B.**

Durante el desarrollo de células B, las **células pro-B** son aquellas que han desplegado proteínas marcadoras de superficie de su tipo celular, pero que todavía no han completado el reordenamiento génico de cadena pesada. Se dividen en células pro-B tempranas y tardías.

Las **células productoras de interferón (IPC)** son un subgrupo de células dendríticas, también llamadas células dendríticas plasmacitoides, que se especializan en producir grandes cantidades de interferón en respuesta a infecciones víricas.

Las **células T,** o **linfocitos T,** son un subgrupo de linfocitos definidos por su desarrollo en el timo y por receptores heterodiméricos relacionados con las proteínas del complejo CD3. Casi todas las células tienen receptores heterodiméricos α:β, pero las células T γ:δ tienen un receptor heterodimérico γ:δ. Las células T efectoras llevan a cabo diversas funciones en una respuesta inmunitaria; siempre interactúan con otras células de una manera específica de antígeno. Algunas células T activan macrófagos, algunas ayudan a las células B a producir anticuerpos y otras eliminan células infectadas por virus y otros agentes patógenos intracelulares.

Células T α:β: véase **células T**.

Las **células T CD4** son células que portan la proteína correceptora CD4. Reconocen péptidos derivados de fuentes intravesiculares que están unidos a moléculas del MHC de clase II. Se diferencian en células efectoras CD4 T_H1 y CD4 T_H2 que activan respuestas de macrófagos y de célulass B contra antígenos.

Las **células T CD4 auxiliares** son células T CD4 que estimulan o "ayudan" a las células B para producir anticuerpos en respuesta a exposición antigénica. Subgrupos tanto T_H2 como T_H1 de células T CD4 efectoras pueden llevar a cabo esta función.

Las **células T CD4 reguladoras** son células T CD4 efectoras que inhiben las respuestas de célula T. También se llaman **células T reguladoras**. Se han distinguido varios subgrupos diferentes.

Las **células T CD8** son células que portan el correceptor CD8. Reconocen antígenos, por ejemplo víricos, que se sintetizan en el citoplasma de una célula. Los péptidos derivados de estos antígenos son transportados por TAP, ensamblados con moléculas del MHC de clase I en el retículo endoplásmico y desplegados como complejos péptido:MHC de clase I sobre la superficie celular. Las células T CD8 se diferencian en células T CD8 citotóxicas.

Los linfocitos T que pueden matar otras células se llaman **células T citotóxicas**. Casi todas son células T CD8 restringidas por el MHC de clase I, pero las células T CD4 también matan en algunos casos. Las células T citotóxicas son importantes en la defensa del hospedador contra agentes patógenos citosólicos.

Las **células T efectoras** son aquellas que llevan a cabo las funciones de una respuesta inmunitaria, como destrucción y activación celulares, que originan de modo directo la eliminación del agente infeccioso del organismo. Hay varios subgrupos, cada uno con una función específica en respuestas inmunitarias.

Las **células T epidérmicas dendríticas (dETC)** son una clase especializada de células T γ:δ que se encuentra en la piel de ratones y en algunas otras especies, no así en seres humanos. Todas las dETC tienen el mismo receptor de célula T γ:δ; se desconoce su función.

Las **células T NK** son una clase de células T que expresan el marcador de superficie celular NK1.1, normalmente relacionado con linfocitos NK, pero también tienen un receptor de célula T α:β que, sin embargo, es casi invariable.

Las **células T reguladoras adaptativas** son células T CD4 reguladoras que se cree que derivan de células T CD4 indiferenciadas en la periferia y bajo la influencia de condiciones ambientales particulares. *cfr.* **células T reguladoras naturales.**

Las **células T reguladoras naturales (T_{reg})** son las células T CD4 reguladoras que se cree que se especifican en el timo. Expresan Fox3P y portan CD25 y CD4 sobre su superficie.

Células T supresoras: véase **células T reguladoras.**

Las **células T_H1** son un subgrupo de células T CD4 que se caracterizan por las citocinas que producen. Participan principalmente en la activación de macrófagos y a veces se denominan células T CD4 inflamatorias.

Las **células T_H2** son un subgrupo de células T CD4 que se caracterizan por las citocinas que producen. Participan principalmente en la estimulación de células B para que produzcan anticuerpos y a menudo se llaman células T CD4 auxiliares.

Las **células T_H3** son un subgrupo de células T CD4 reguladoras producidas en la respuesta inmunitaria de mucosas contra antígenos que se presentan por la vía oral. Producen principalmente factor de crecimiento transformador β.

Las **células T_H17** son un subgrupo de células T CD4 que se caracterizan por la producción de la citocina IL-17. Se cree que ayudan a reclutar neutrófilos en sitios de infección.

Células T_{reg}: véase **células T reguladoras naturales.**

Los **centroblastos** son células grandes, que se dividen con rapidez, que se encuentran en centros germinales y son las células en las cuales se cree que ocurre la hipermutación somática. Las células B secretoras de anticuerpos y las células B de memoria derivan de estas células.

Los **centrocitos** son las células B pequeñas ubicadas en centros germinales que derivan de centroblastos. Pueden madurar y transformarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o en células B de memoria, o pueden sufrir apoptosis, dependiendo de la interacción del receptor con el antígeno.

Los **centros germinales** en folículos linfoides en tejidos linfoides periféricos son sitios de proliferación, diferenciación, hipermutación somática y cambio de clase intensos de células B durante respuestas de anticuerpos.

Choque es el nombre que se le da al colapso circulatorio en potencia mortal causado por las acciones sistémicas de citocinas como el TNF-α.

Choque anafiláctico o anafilaxia sistémica es una reacción alérgica a antígenos administrados por vía sistémica que causa colapso circulatorio y sofocación debidos a tumefacción traqueal. Se origina por la unión de antígenos a anticuerpos IgE sobre células cebadas del tejido conectivo en todo el cuerpo, lo que provoca la liberación diseminada de mediadores inflamatorios.

La **ciclofosfamida** es un alquilante de DNA que se usa como un inmunosupresor. Actúa al matar células que se dividen con rapidez, entre ellas linfocitos que proliferan en la respuesta a antígeno.

La **ciclosporina A** es un potente inmunosupresor que inhibe la señalización proveniente del receptor de célula T, lo que evita la activación y la función efectora de las células T. Se une a la ciclofilina, y este complejo se une a la fosfatasa de serina/treonina calcineurina, y la desactiva.

El IFN-α y el IFN-β activan una cinasa de serina/treonina llamada **cinasa de PKR,** que fosforila el factor de inicio de síntesis proteínica eucariota eIF-2, inhibe la traducción y, así, contribuye con la inhibición de la replicación vírica.

La proteína **cinasa Src C terminal (Csk)** es activa desde el punto de vista constitutivo en los linfocitos y tiene la función de fosforilar la tirosina carboxilo terminal de cinasas de la familia Src, lo que las inactiva.

La activación de los receptores de antígeno de linfocito está enlazada con la activación de PLC-γ por medio de miembros de la familia de la **cinasa Tec** de tirosincinasas parecidas a Src. Otras cinasas Tec son Btk en las células B, que está mutada en la enfermedad de inmunodeficiencia humana agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), y Itk en las células T.

Cinasas de MAP, cascada de cinasas de MAP: véase **Cinasas de proteínas activadas por mitógenos**.

Las **cinasas de proteínas activadas por mitógenos (cinasas de MAP)** son cinasas que se fosforilan y se activan con la estimulación celular por diversos ligandos y que provocan la nueva expresión de genes al fosforilar factores de transcripción clave. Actúan como una serie de tres cinasas, llamadas la cascada de cinasas de MAP; cada cinasa fosforila y activa a la siguiente. Las cinasas de MAP forman parte de muchas vías de señalización, en especial las que llevan a proliferación celular, y tienen diferentes nombres en distintos organismos.

Una **citocina** es cualquier proteína pequeña sintetizada por una célula, que afecta la conducta de otras células. Las citocinas producidas por los linfocitos a menudo se denominan linfocinas o interleucinas (IL), pero en este libro y en casi toda la literatura médica se usa el término genérico citocina. Las citocinas actúan por medio de receptores de citocina específicos sobre las células a las cuales influyen. Las citocinas y sus receptores se enlistan en el apéndice III. Véase también **quimiocinas**.

La **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)** es la muerte de células diana cubiertas con anticuerpos por células con receptores Fc que reconocen la región constante del anticuerpo unido. Casi toda la ADCC está mediada por linfocitos NK que tienen el receptor Fc FcγRIII o CD16 sobre su superficie.

Las **citotoxinas** son proteínas sintetizadas por las células T citotóxicas y por los linfocitos NK, que participan en la destrucción de células diana. Las perforinas, las granzimas y las granulisinas son las principales citotoxinas definidas.

La **clase** de un anticuerpo se define por el tipo de cadena pesada que contiene. Hay cinco clases principales de anticuerpos: IgA, IgD, IgM, IgG e IgE, que contienen cadenas pesadas α, δ, μ, γ y ε, respectivamente. La clase IgG tiene varias subclases. Véase también **isotipo.**

Las células individuales se pueden caracterizar y separar en un aparato llamado **clasificador de células activado por fluorescencia (FACS®)** que mide el tamaño, la granularidad y la fluorescencia de células debido a anticuerpos fluorescentes unidos a medida que las células únicas pasan en una corriente más allá de fotodetectores. El análisis de células únicas de esta manera se llama citometría de flujo y los instrumentos que llevan a cabo las mediciones, que clasifican las células o que efectúan ambos procedimientos, se llaman citómetros de flujo o clasificadores de células.

CLIP: véase **péptido de cadena invariable asociado a clase II.**

Una **clona** es una población de células derivadas de una célula progenitora única.

Una **clona de células T** deriva de una célula T progenitora única.

Se dice que una característica singular de células o miembros individuales de una clona es **clonotípica**. De este modo, se dice que un anticuerpo monoclonal que reacciona con el receptor sobre una línea de células T clonada, es un anticuerpo clonotípico y que reconoce su clonotipo, o el receptor clonotípico de esa célula.

CLP: véase **progenitor linfoide común.**

Se dice que la expresión de un gen es **codominante** cuando ambos alelos en un locus se expresan en cantidades a grandes rasgos iguales en heterocigotos. Casi todos los genes muestran esta propiedad, incluso aquellos muy polimórficos que codifican el MHC.

El **cofactor de proteólisis de membrana (MCP** o **CD46)** es una proteína de membrana de las células hospedadoras que actúa en conjunto con el factor I para dividir la proteína C3b en su derivado inactivo iC3b y, de este modo, evita la formación de convertasa.

Una célula B es ayudada por una célula T **cognada**, es decir, una célula T auxiliar preparada por el mismo antígeno.

La técnica de **coinmunoprecipitación** se usa para aislar una proteína particular junto con otras proteínas que se unen a ella, al usar un anticuerpo marcado contra la primera proteína para precipitar el complejo de proteína desde un extracto celular.

Las **colectinas** son una familia relacionada, desde el punto de vista estructural, de proteínas o lectinas de unión a azúcares dependientes del calcio que contienen secuencias parecidas a las del colágeno. Un ejemplo es la lectina fijadora de manosa.

El **compartimiento de MHC de clase II (MIIC)** es un sitio en la célula donde se acumulan moléculas de dicho complejo, encuentran HLA-DM y se unen a péptidos antigénicos, antes de migrar a la superficie de la célula.

La activación de una célula dendrítica de modo que tenga la capacidad para presentar antígenos y para activar células T indiferenciadas a veces se denomina **competencia**.

El **complejo C1** del complemento comprende una molécula de **C1q** unida a dos moléculas, cada una, de los zimógenos **C1r** y **C1s**. C1q inicia la vía clásica de la activación del complemento al unirse a la superficie de un agente patógeno o a un anticuerpo unido. Esta asociación activa el C1r relacionado, que a su vez divide y activa a C1s. A continuación, la forma activa de C1s divide los dos componentes siguientes en la vía, **C4** y **C2**.

El **complejo CD3** es el complejo de cadenas de receptor de célula T α:β o γ:δ con las subunidades invariables C3γ, δ y ε, y las cadenas ζ diméricas.

Complejo CD19:CR2:TAPA-1: véase **complejo correceptor de célula B.**

Las proteínas CD19, CD81 y CR2 constituyen el **complejo correceptor de célula B**: la coligadura de este complejo con el receptor de antígeno de célula B incrementa alrededor de 100 veces la capacidad de respuesta a antígenos.

La agrupación de receptores de célula T o de célula B después de la unión a sus ligandos provoca la formación de una estructura organizada, llamada **complejo de adherencia supramolecular** (**SMAC**), en el cual los receptores de antígeno están colocalizados con otras moléculas de señalización, y de adherencia, de superficie celular. Tiene una zona central conocida como c-SMAC que comprende los receptores y correceptores de célula T y una zona periférica, llamada p-SMAC, que incluye moléculas de adherencia celular.

El **complejo de ataque de membrana** está formado de componentes del complemento terminales, que se ensamblan para generar un poro hidrófilo, que atraviesa la membrana y la daña.

La unión de un anticuerpo a un antígeno soluble forma un **complejo inmunitario**. Los complejos inmunitarios grandes se forman cuando se dispone de suficientes anticuerpos para formar enlaces cruzados con el antígeno; éstos se eliminan con facilidad por medio del sistema reticuloendotelial de células que portan receptores Fc y receptores del complemento. Los complejos inmunitarios solubles pequeños que se forman cuando hay exceso de antígeno pueden depositarse en vasos sanguíneos de pequeño calibre y dañarlos.

El **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)** es una agrupación de genes en el cromosoma 6 de los seres humanos o en el cromosoma 17 de los ratones. Codifica un grupo de glucoproteínas de membrana llamadas las moléculas del MHC. Las **moléculas del MHC de clase I** presentan péptidos antigénicos generados en el citosol a células T CD8, y las **moléculas del MHC de clase II** presentan péptidos antigénicos generados en vesículas intracelulares a células T CD4. El MHC también codifica proteínas involucradas en el procesamiento de antígenos y en otros aspectos de la defensa del hospedador. El MHC es la agrupación de genes más polimórfica del genoma humano; tiene numerosos alelos en varios loci diferentes. Dado que este polimorfismo por lo general se detecta al usar anticuerpos o células T específicas, las moléculas del MHC a menudo se denominan antígenos de histocompatibilidad mayor.

Los **complejos antígeno:anticuerpo** son grupos de moléculas de antígenos y de anticuerpos relacionados de modo no covalente, cuyo tamaño puede variar desde complejos solubles pequeños hasta complejos insolubles grandes que se precipitan fuera de solución; también se conocen como complejos inmunitarios.

El **complemento** o el **sistema de complemento** es un grupo de proteínas plasmáticas que actúan juntas para atacar formas extracelulares de agentes patógenos. La **activación del complemento** puede ocurrir de modo espontáneo en ciertos agentes patógenos o por anticuerpos unidos al agente patógeno. Este último queda cubierto con proteínas del complemento que facilitan su eliminación por fagocitos y pueden matar también de manera directa ciertos agentes patógenos.

El **componente secretor** fijo a anticuerpos IgA en secreciones corporales es un fragmento del receptor poli-Ig que se adhiere a la IgA después del transporte a través de células epiteliales.

El sistema de complemento puede activarse de modo directo o por anticuerpos, pero ambas vías convergen con la activación de los **componentes del complemento terminales,** que pueden ensamblarse para formar el complejo de ataque de membrana.

La linfa de casi todo el cuerpo, salvo la de la cabeza, del cuello y del brazo derecho, se recolecta en un vaso linfático grande, el **conducto torácico,** que corre paralelo a la aorta por el tórax y drena en la vena subclavia izquierda. De este modo, el conducto torácico regresa el líquido linfático y los linfocitos a la circulación sanguínea periférica.

Los **conductos CRAC** son canales de calcio activados por la liberación de dicho átomo en la membrana plasmática, que se abren para permitir el flujo de Ca al interior de la célula durante la respuesta de un linfocito contra un antígeno.

Se dice que los genes que codifican inmunoglobulinas y receptores de célula T están en la **configuración de línea germinal** en el DNA de células germinales y en todas las células somáticas en las cuales no ha ocurrido recombinación somática.

El revestimiento del ojo, llamado conjuntiva, manifiesta **conjuntivitis alérgica** en individuos sensibilizados expuestos a alergenos.

En aves y conejos, la diversidad de receptores de inmunoglobulinas se genera principalmente por **conversión génica**, en la cual segmentos génicos V inactivos homólogos intercambian secuencias cortas con una secuencia de región variable reordenada y activa.

Una **convertasa** es una enzima que convierte una proteína del complemento en su forma reactiva, al dividirla.

La generación de la enzima **convertasa de C3** sobre la superficie de un agente patógeno o de una célula es un paso crucial en la activación del complemento. La convertasa de C3 de las vías clásica y de la lectina se forma a partir de C4b unido a membrana que forma complejos con la proteasa C2b. En la vía alternativa de activación del complemento se utiliza una convertasa de C3 homóloga formada a partir de C3b unido a membrana que forma complejos con la proteasa Bb. Estas convertasas de C3 tienen la misma actividad; catalizan el depósito de grandes números de moléculas de C3b que se unen de modo covalente a la superficie del agente patógeno.

Se dice que dos sitios de unión demuestran **cooperatividad** en la unión a su ligando cuando la unión de éste a un sitio incrementa su unión al segundo sitio.

Corona: véase **corona de células B.**

La **corona de células B** en el bazo es la zona de la pulpa blanca constituida principalmente de células B.

Un **correceptor** es una proteína de superficie celular que aumenta la sensibilidad del receptor de antígeno al antígeno al unirse a ligandos relacionados y al participar en la señalización de la activación. CD4 y CD8 son correceptores de unión al MHC ubicados sobre las células T, y CD19 forma parte de un complejo que constituye el correceptor de células B.

La **corteza del timo** es la región externa de cada lobulillo tímico en la cual las células progenitoras del timo proliferan, reordenan a sus genes de receptor de célula T, y experimentan selección tímica, en especial selección positiva sobre **células epiteliales de la corteza del timo**.

Los **corticosteroides** son una familia de fármacos relacionados con esteroides como la cortisona, que se producen de modo natural en la corteza suprarrenal. Pueden matar linfocitos, en especial timocitos en desarrollo, al inducir la apoptosis. Son fármacos antiinflamatorios, antitumores linfoides e inmunosupresores útiles.

Cowpox es el nombre común de la enfermedad producida por el virus vaccinia, usado por Edward Jenner en la vacunación exitosa contra viruela, que se produce por el virus de la viruela relacionado.

CR: véase **receptor del complemento**.

CR1 (CD35) es uno de varios receptores, localizados sobre células, para diversos componentes del complemento. Se usa para eliminar complejos inmunitarios del plasma.

CR2 (CD21) forma parte del complejo correceptor de célula B, junto con CD19 y CD81. Se une a antígenos que tienen diversos productos de desintegración de C3, en especial C3dg, unidos a ellos, y al formar enlaces cruzados con el receptor de célula B, incrementa al menos 100 veces la sensibilidad al antígeno. También es usado por el virus de Epstein-Barr para invadir células B.

CR3 (CD11b:CD18) es una integrina β_2 que funciona como una molécula de adherencia y como un receptor del complemento. Se une a iC3b, y estimula la fagocitosis.

CR4 (CD11c:CD18) es una integrina β_2 que se une a iC3b y estimula la fagocitosis.

Las **criptidinas** son defensinas α (polipéptidos antimicrobianos) sintetizadas por las células de Paneth del intestino delgado.

Las **criptoplacas** son agregados de tejido linfoide en la pared del intestino.

Cromatografía por afinidad es la purificación de una sustancia por medio de su afinidad a otra sustancia inmovilizada sobre un apoyo sólido. Por ejemplo, un antígeno puede purificarse mediante cromatografía por afinidad en una columna de partículas a la cual hay moléculas de anticuerpo específico enlazadas de modo covalente.

c-SMAC: véase **complejo de activación supramolecular central.**

CTLA-4 es el receptor de alta afinidad para moléculas B7 ubicadas sobre las células T.

El genoma de RNA del virus de la inmunodeficiencia humana muta con rapidez, lo que provoca la formación de numerosas formas genéticas diferentes, o **cuasiespecies**, del virus, durante toda la evolución de una infección.

Los **cuerpos de Weibel-Palade** son gránulos dentro de células endoteliales que contienen P-selectina. La activación de la célula endotelial por mediadores como histamina y C5a provoca la translocación rápida de selectina a la superficie celular.

CVID: véase **inmunodeficiencia variable común**.

CXCL13 es una quimiocina que atrae células B y células T activadas hacia los folículos de tejidos linfoides periféricos mediante unión al receptor CXCR5 presente sobre estas células.

En el contexto de las inmunoglobulinas, la δ es el tipo de cadena pesada en la IgD. δ también es el nombre de una de las cadenas del receptor de antígeno de un subgrupo de células T llamadas células T γ:δ.

El ICAM-3 se une con alta afinidad a una lectina llamada **DC-SIGN**, que sólo se encuentra en las células dendríticas.

Defensinas: véase **defensinas β; criptidinas.**

Las **defensinas β** son péptidos microbianos sintetizados por casi todos los organismos multicelulares. En los mamíferos se producen en los epitelios de las vías respiratorias y urogenitales, en la piel y en la lengua.

La **deficiencia de adherencia de leucocitos** es una enfermedad de inmunodeficiencia en la cual no se produce la cadena β común de las integrinas de los leucocitos. Esto afecta principalmente su capacidad para entrar a sitios de infección por agentes patógenos extracelulares, de manera que este tipo de infección no se puede erradicar con eficacia.

Deficiencia de AID: véase **deficiencia de desaminasa de citidina inducida por activación**.

El defecto enzimático **deficiencia de desaminasa de adenosina (deficiencia de ADA)** lleva a la acumulación de nucleósidos y nucleótidos púricos tóxicos, lo que provoca la muerte de casi todos los linfocitos en desarrollo dentro del timo. Es una causa de inmunodeficiencia combinada grave.

La **deficiencia de factor I** es una falta determinada genéticamente de la proteína reguladora del complemento, factor I. Esto origina la activación descontrolada del complemento, de manera que las proteínas de éste se agotan con rapidez y la persona sufre infecciones bacterianas repetidas, en especial por bacterias piógenas omnipresentes.

La **deficiencia de fosforilasa de nucleótidos de purina (PNP)** es un defecto enzimático que origina inmunodeficiencia combinada grave. Esta encima es importante en el metabolismo de las purinas y su deficiencia causa la acumulación de éstos, que son tóxicos para las células T en desarrollo, lo que provoca la deficiencia inmunitaria.

En la **deficiencia de MHC de clase I** no hay moléculas del MHC de clase I sobre la superficie celular, por lo general debido a deficiencia hereditaria de TAP-1 o de TAP-2.

En la **deficiencia de MHC de clase II** no hay moléculas del MHC de clase II sobre las células como resultado de uno de varios defectos hereditarios de genes reguladores. Hay inmunodeficiencia grave y pocas células T CD4.

Deficiencia de NEMO: véase **displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia.**

La **deficiencia selectiva de IgA** es la forma hereditaria más frecuente de deficiencia de inmunoglobulina en las poblaciones de origen europeo. El defecto no se relaciona con susceptibilidad obvia a enfermedad.

Deleción clonal es la eliminación de linfocitos inmaduros cuando se unen a autoantígenos, lo que produce tolerancia a antígenos propios como lo exige la teoría de la selección clonal. La deleción clonal es el principal mecanismo de tolerancia central y puede ocurrir también en la tolerancia periférica.

El virus de la gripe muestra variación genética de un año a otro mediante un proceso de **deriva antigénica**, en la cual mutaciones puntuales en genes víricos causan pequeñas diferencias de la estructura de los antígenos de superficie vírica. Periódicamente, los virus de la gripe pasan por un **cambio antigénico** por medio de reordenamiento de su genoma segmentado con otro virus de la gripe, lo cual cambia de manera radical sus antígenos de superficie. Esas variantes con cambio antigénico no son reconocidas por individuos inmunes a la gripe, de modo que cuando ocurre un cambio antigénico, se presenta una enfermedad difundida y grave.

Dermatitis atópica: véase **eccema**.

La enzima **desaminasa de citidina inducida por activación (AID)** contribuye con la hipermutación somática de regiones génicas variables de inmunoglobulina por medio de la desaminación del DNA de modo directo en la citocina. Dependiendo de la forma en la que se repara esta lesión del DNA, puede provocar un cambio de base permanente en el sitio desaminado. La enzima también participa en el cambio de isotipo y en la conversión génica. Una deficiencia hereditaria de la enzima (**deficiencia de AID**) bloquea tanto la hipermutación somática como el cambio de isotipo, lo que lleva a un tipo de síndrome de híper IgM de inmunodeficiencia.

Se dice que los alelos ubicados en loci enlazados dentro del complejo principal de histocompatibilidad están en **desequilibrio de enlace** si se heredan juntos con mayor frecuencia que con la que se predice a partir de sus frecuencias individuales.

La enzima **desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT)** inserta nucleótidos no de molde o N en las uniones entre los segmentos génicos de la región V de receptor de célula T y de inmunoglobulina. Los nucleótidos N contribuyen mucho con la diversidad de unión en las regiones V.

Un **determinante antigénico** es la porción de una molécula antigénica que se une al sitio de unión a antígeno de un anticuerpo o receptor de antígeno dado; también se conoce como epítopo.

Diabetes: véase **diabetes mellitus de tipo 1**.

La **diabetes mellitus de tipo 1** es una enfermedad en la cual hay destrucción de las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans, de modo que no se produce insulina. Se cree que la enfermedad se produce por un ataque autoinmunitario contra las células β. También se conoce como diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM), puesto que los síntomas pueden aminorarse por medio de inyecciones de insulina.

Diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM): véase **diabetes mellitus de tipo 1**.

El **diacilglicerol (DAG)** se forma con mayor frecuencia a partir del fosfolípido inositol de membrana mediante la acción de la fosfolipasa C-γ como resultado de la activación de muchos receptores diferentes. El diacilglicerol permanece en la membrana, donde actúa como una molécula de señalización intracelular, que activa a la proteincinasa C, que propaga más la señal.

La afinidad de un anticuerpo por su antígeno puede determinarse mediante **diálisis de equilibrio**, una técnica en la cual el anticuerpo en una bolsa de diálisis se expone a cantidades variables de un antígeno pequeño que tiene la capacidad para difundirse a través de la membrana de diálisis. La cantidad de antígeno dentro y fuera de la bolsa en el estado de difusión de equilibrio está determinada por la cantidad y la afinidad del anticuerpo en la bolsa.

La **diapédesis** es el movimiento de células sanguíneas, en particular de los leucocitos, desde la sangre a través de las paredes de los vasos sanguíneos hasta los tejidos.

La **diseminación de epítopo** describe el hecho de que las respuestas a antígenos tienden a hacerse más diversas a medida que la respuesta persiste, debido a respuestas que se forman contra epítopos diferentes al original.

La **displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia**, también conocida como deficiencia de NEMO, es un síndrome hereditario con algunas características que semejan síndrome de híper IgM. Se origina por defectos de la proteína NEMO, un componente de la vía de señalización del NFκB.

Los receptores de antígeno manifiestan dos tipos de **diversidad combinacional** generada por la combinación de unidades separadas de información genética. Los segmentos génicos de receptor se unen en muchas combinaciones para generar diversas cadenas de receptor y luego dos cadenas de receptor diferentes (pesada y ligera en las inmunoglobulinas; α y β, o γ y δ, en receptores de célula T) se combinan para formar el sitio de reconocimiento de antígeno.

La **diversidad de línea germinal** de receptores de antígeno se debe a la herencia de múltiples segmentos génicos de dominios variables. Este tipo de diversidad es distinto de la diversidad que se genera durante el reordenamiento génico o luego de la expresión de un gen de receptor de antígeno, que se crea de modo somático.

Diversidad de unión es la diversidad presente en receptores específicos de antígeno, que se crea durante el proceso de unión de los segmentos V, D y J.

DN1, **DN2**, **DN3** y **DN4** son subetapas del desarrollo de células T doble positivo en el timo. El reordenamiento del locus de la cadena TCRβ empieza en DN2 y termina en DN4.

Dominio C: véase **dominio constante.**

Dominio SH2: véase **tirosincinasas de la familia Src.**

La región variable de las cadenas polipeptídicas de una inmunoglobulina o de un receptor de célula T está compuesta de un **dominio V** amino terminal único. Los dominios V apareados forman los sitios de unión a antígeno de las inmunoglobulinas y de los receptores de célula T.

Muchas proteínas están compuestas en parte o en su totalidad de dominios proteínicos conocidos como **dominios de inmunoglobulina** porque se describieron por vez primera en moléculas de anticuerpo. El dominio de inmunoglobulina consta de un emparedado de 2 láminas β unidas mediante un enlace disulfuro, denominado pliegue de inmunoglobulina. Hay dos tipos principales de dominio de inmunoglobulina: C y V. Los dominios menos estrechamente relacionados con los dominios Ig ortodoxos a veces se llaman dominios parecidos a inmunoglobulina.

Los **dominios de interacción proteínica** son dominios de proteína, que por lo general carecen de actividad enzimática por sí mismos y que interactúan de modo específico con sitios particulares (p. ej., tirosinas fosforiladas, regiones ricas en prolina, fosfolípidos de membrana) sobre otras proteínas o estructuras celulares.

Los **dominios de muerte** son dominios de interacción con proteínas originalmente descubiertos en proteínas que participan en la muerte celular programada o apoptosis.

Dscam: véase **molécula de adherencia celular del síndrome de Down**.

En el contexto de las inmunoglobulinas, ε (épsilon) es la cadena pesada de IgE.

EAE: véase **encefalomielitis autoinmunitaria experimental.**

El **eccema** o **dermatitis atópica** es una enfermedad cutánea alérgica que se observa por lo general en niños; se entiende poco su causa.

En inmunología, el **edema** es la hinchazón causada por el paso de líquido y células de la sangre a los tejidos, que es una de las características fundamentales del proceso de inflamación.

Edema angioneurótico hereditario es el nombre clínico de una deficiencia genética del inhibidor C1 del sistema de complemento. En ausencia de inhibidor C1, la activación espontánea del sistema de complemento puede causar el escape difuso de líquido desde los vasos sanguíneos; la consecuencia más grave de esto es la hinchazón de la epiglotis (la garganta), que provoca sofocación.

En el contexto del procesamiento y la presentación de antígenos, la **edición de péptido** es la eliminación de péptidos unidos de modo inestable de moléculas del MHC de clase II por HLA-DM.

La sustitución de una cadena ligera de un receptor de antígeno que reacciona con antígenos propios sobre células B inmaduras, por una cadena ligera que no confiere reactividad a antígenos propios, se conoce como **edición de receptor.** Esto también se ha mostrado con cadenas pesadas.

Parte del efecto terapéutico del trasplante de médula ósea para leucemia puede deberse al **efecto de injerto contra leucemia**, en el cual las células T en la médula ósea donada reconocen antígenos de histocompatibilidad menor o antígenos específicos de tumor en las células leucémicas del receptor, y las atacan.

Electroforesis es el movimiento de moléculas en un campo con carga eléctrica. En inmunología, se usan técnicas basadas en electroforesis para separar moléculas, en especial moléculas de proteína, y para determinar su carga, tamaño y composición de subunidades.

En la **electroforesis bidimensional en gel**, las proteínas se separan mediante enfoque isoeléctrico en una dimensión, seguida por SDS-PAGE sobre un bloque de gel en ángulos rectos con la primera dimensión. Esto puede separar e identificar grandes números de proteínas distintas.

En la **electrotransferencia de Western** se separa de una mezcla de proteínas, por lo general mediante electroforesis en gel, y se transfiere por medio de electrotransferencia a una membrana de nitrocelulosa; a continuación se usan anticuerpos marcados como sondas para detectar proteínas específicas.

ELISA: véase **prueba de inmunoadsorbente ligada a enzimas.**

Los anticuerpos o antígenos pueden medirse en diversas valoraciones de captación, como **ELISA de captación**. Los antígenos son captados por anticuerpos unidos a plástico (o viceversa). La unión de un anticuerpo a un antígeno unido a la placa puede medirse al usar un antígeno o antiinmunoglobulina marcados. La unión del antígeno al anticuerpo unido a la placa puede evaluarse al usar un anticuerpo que se una a un epítopo diferente sobre el antígeno.

En la técnica de **ELISA de tipo emparedado** se utiliza anticuerpo unido a una superficie para atrapar una proteína mediante la unión a uno de sus epítopos. La proteína atrapada después se detecta por medio de un anticuerpo enlazado a enzima específico para un epítopo diferente sobre la superficie de la proteína. Esto le confiere a la valoración un alto grado de especificidad.

ELP: progenitor linfoide temprano.

La **encefalomielitis alérgica experimental (EAE)** es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central que aparece luego de inmunizar a ratones con antígenos neurales en un adyuvante fuerte.

La **endocitosis mediada por receptor** es la internalización hacia endosomas de moléculas unidas a receptores de superficie celular. Los antígenos unidos a receptores de célula B se internalizan mediante este proceso.

Los **endosomas** son vesículas intracelulares delimitadas por membrana. Los antígenos captados por fagocitosis por lo general entran al sistema endosómico.

El **endostio** de la médula ósea es la región adyacente a la superficie interna del hueso y es la localización de las células primordiales hematopoyéticas más tempranas.

Las **endotoxinas** son toxinas bacterianas que sólo se liberan cuando las células bacterianas son dañadas, en contraposición con las exotoxinas, que son secretadas. La endotoxina de mayor importancia desde el punto de vista médico es el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas, que es un potente inductor de la síntesis de citocinas; cuando está presente en grandes cantidades en la sangre, puede causar una reacción sistémica de choque llamada choque endotóxico.

La **enfermedad autoinflamatoria** se caracteriza por inflamación regulada de manera ascendente en ausencia de infección y tiene diversas causas.

La **enfermedad celiaca** es una enfermedad crónica de la parte alta del intestino delgado causada por una respuesta inmunitaria contra el gluten, un complejo de proteínas presente en el trigo, la avena y la cebada. La pared del intestino muestra inflamación crónica, las vellosidades quedan destruidas y hay alteración de la capacidad del intestino para absorber nutrientes.

La **enfermedad de Crohn** es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que se cree que se produce por una capacidad de respuesta excesiva anormal contra la flora intestinal comensal.

La **enfermedad de Graves** es un padecimiento autoinmunitario en el cual anticuerpos contra receptor de hormona estimulante de la tiroides causan producción excesiva de hormona tiroidea y en consecuencia hipertiroidismo.

La **enfermedad de Hodgkin** es un tumor del sistema inmunitario, caracterizado por células grandes llamadas de Reed-Sternberg, que derivan de células mutadas del linaje B.

La **enfermedad de hospedador contra injerto (HVGD)** es otro nombre para la reacción de rechazo de aloinjertos. El término se usa principalmente en relación con trasplantes de médula ósea.

En el trasplante de médula ósea entre personas no idénticas desde el punto de vista genético, las células T maduras en la médula ósea trasplantada atacan los tejidos del receptor, lo que causa **enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD)**.

La **enfermedad de Lyme** es una infección crónica por *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta que puede evadir la respuesta inmunitaria.

La **enfermedad del suero** ocurre cuando suero extraño o proteínas de éste se inyectan en una persona. Se origina por la formación de complejos inmunitarios entre la proteína inyectada y los anticuerpos formados contra ella. Se caracteriza por fiebre, artralgias y nefritis.

La **enfermedad granulomatosa crónica** es una enfermedad de inmunodeficiencia en la cual se forman múltiples granulomas como resultado de la eliminación defectuosa de bacterias por parte de las células fagocíticas. Se origina por defectos del sistema de enzimas de oxidasa de NADPH que genera el radical superóxido implicado en la muerte de bacterias.

Enfermedad hemolítica del recién nacido: véase **eritroblastosis fetal.**

Los padecimientos en los cuales la alteración patológica se produce por respuestas inmunitarias adaptativas a antígenos propios se llaman **enfermedades autoinmunitarias.**

Algunas enfermedades autoinmunitarias atacan tejidos particulares, como las células β de los islotes de Langerhans en la diabetes mellitus autoinmunitaria; tales condiciones se denominan **enfermedades autoinmunitarias específicas de tejido.**

Las **enfermedades por inmunodeficiencia** son un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos en los cuales uno o varios aspectos de la defensa del hospedador faltan o son defectuosos desde el punto de vista funcional.

El **enfoque isoeléctrico** es una técnica electroforética en la cual las proteínas migran en un gradiente de pH hasta que llegan al lugar en el cual su carga neta es neutra, el punto isoeléctrico. Las proteínas sin carga no migran más; así, cada proteína se enfoca en su punto isoeléctrico.

Cuando los receptores de antígeno localizados sobre un linfocito están enlazados entre sí por medio de un antígeno multivalente, se dice que tienen **enlaces cruzados**.

Las **enterotoxinas estafilocócicas (SE)** causan intoxicación alimentaria y estimulan también a muchas células T por medio de la unión a moléculas del MHC de clase II y el dominio V_β de ciertos receptores de célula T; de esta manera, las enterotoxinas estafilocócicas son superantígenos.

Muchos virus producidos por células de mamíferos están encerrados en una **envoltura vírica** de lípidos y proteínas de membrana celular del hospedador unidos al núcleo del virus por medio de proteínas de envoltura vírica.

Los **eosinófilos** son leucocitos que al parecer tienen importancia principalmente en la defensa contra infecciones parasitarias. La concentración de eosinófilos en la sangre en circunstancias normales es bastante baja. Puede incrementarse de modo notorio en varias situaciones, como atopia, lo que provoca **eosinofilia**, un número excesivo y anormal de eosinófilos en la sangre.

La **eotaxina-1 (CCL11)**, la **eotaxina-2 (CCL24)** y la **eotaxina-3 (CCL26)** son quimiocinas CC que actúan de manera predominante sobre los eosinófilos.

Las cavidades internas del cuerpo que se conectan con el exterior (p. ej., el intestino, las vías respiratorias y el tracto vaginal) están revestidas con un epitelio cubierto con moco, y se llaman **epitelios mucosos.**

Un **epítopo** (también conocido como determinante antigénico) es un sitio de un antígeno reconocido por un anticuerpo o por un receptor de antígeno. Un epítopo de célula T es un péptido corto derivado de un antígeno proteínico. Se une a una molécula del MHC y es reconocido por una célula T particular. Los epítopos de célula B son determinantes antigénicos reconocidos por células B y por lo general son motivos estructurales ubicados sobre la superficie del antígeno.

Un **epítopo críptico** es un epítopo que no puede ser reconocido por un receptor de linfocito sino hasta que el antígeno se ha desintegrado y procesado.

Los **epítopos conformacionales**, o epítopos discontinuos, ubicados sobre un antígeno proteínico, se forman a partir de varias regiones separadas en la secuencia primaria de una proteína, unidas por medio de plegamiento proteínico. Los anticuerpos que se unen a epítopos conformacionales sólo se adhieren a proteínas plegadas no diferenciadas.

Los **epítopos continuos**, o epítopos lineales, son determinantes antigénicos presentes sobre proteínas que son contiguos en la secuencia de aminoácidos y, por ende, no requieren que la proteína esté plegada en su conformación natural para que se unan a anticuerpos. Los epítopos detectados por células T son continuos.

Epítopos discontinuos: véase **epítopos conformacionales**.

Los **epítopos inmunodominantes** son aquellos presentes en un antígeno que son reconocidos de preferencia por células T, de modo que las células T específicas para esos epítopos llegan a dominar la respuesta inmunitaria.

Epítopos lineales: véase **epítopos continuos**.

ERAAP: véase **aminopeptidasa del retículo endoplásmico asociada con la preparación del antígeno**.

La **eritroblastosis fetal** es una forma grave de enfermedad hemolítica por Rh en la cual anticuerpos anti-Rh maternos entran al feto y producen una anemia hemolítica tan grave que el feto presenta principalmente eritroblastos inmaduros en la sangre periférica.

Erp57 es un chaperón involucrado en la carga de péptido en moléculas del MHC de clase I en el retículo endoplásmico.

La **esclerosis múltiple** es una enfermedad neurológica caracterizada por desmielinización focal del sistema nervioso central, infiltración linfocítica en el cerebro y una evolución progresiva crónica. Se produce por una respuesta autoinmunitaria a diversos antígenos que se encuentran en la vaina de mielina. Las células progenitoras multipotenciales son células de la médula ósea que pueden originar células tanto linfoides como mieloides, pero que ya no son células primordiales que se renuevan a sí mismas.

E-selectina: véase **selectinas**.

La **esfingosina-1-fosfato (S1P)** es un lípido con actividad quimiotáctica que controla la salida de células T de los ganglios linfáticos. Parece haber un gradiente de concentración de S1P entre los tejidos linfoides y la linfa o la sangre, de modo que las células T indiferenciadas que expresan un receptor de S1P se extraen de los tejidos linfoides y regresan a la circulación.

Espaciador: véase **regla 12/23.**

La **especificidad** de un anticuerpo determina su capacidad para distinguir entre el inmunógeno y otros antígenos.

Se usa la **espectrotipificación** para definir ciertos tipos de segmentos génicos de DNA que dan un espaciamiento repetitivo de tres nucleótidos, o un codón.

El **estroma del timo** consta de células epiteliales y tejido conectivo que forman el microambiente esencial para el desarrollo de células T.

Estudio serológico es el uso de anticuerpos para detectar y medir antígenos al usar **valoraciones serológicas,** así llamadas debido a que estas pruebas al principio se realizaron con suero, el componente líquido de la sangre coagulada, proveniente de individuos inmunizados.

Exclusión alélica se refiere al hecho de que en un individuo heterocigoto, sólo uno de los alelos de región C alternativos de la cadena pesada o de la ligera se expresa en una célula B única y en una molécula de inmunoglobulina. El término ha llegado a usarse de modo más general para describir la expresión de una especificidad de receptor única en células que tienen el potencial para expresar dos o más receptores.

La **exclusión isotípica** describe el uso de uno u otro de los isotipos de cadena ligera, κ o λ, por una célula B o un anticuerpo dado.

La **expansión clonal** es la proliferación de linfocitos específicos de antígeno en respuesta a estimulación antigénica y precede a su diferenciación en células efectoras. Es un paso esencial en la inmunidad adaptativa; permite que células raras específicas de antígeno aumenten de número de modo que puedan combatir con eficiencia al agente patógeno que desencadenó la respuesta.

Cuando neutrófilos y macrófagos captan partículas opsonizadas, se desencadena un cambio metabólico en la célula, que requiere oxígeno, llamado la **explosión respiratoria.** Ocasiona la producción de varios mediadores que participan en la eliminación de los microorganismos fagocitados.

El movimiento de células o líquido de los vasos sanguíneos a los tejidos circundantes se llama **extravasación**.

FACS®: véase **clasificador de células activado por fluorescencia.**

El **factor acelerador de la degradación (DAF o CD55)** es una molécula de superficie celular que protege a las células contra lisis por complemento. Su ausencia causa la enfermedad hemoglobinuria paroxística nocturna.

El **factor activador de plaquetas (PAF)** es un mediador lipídico que activa la cascada de coagulación de la sangre y varios otros componentes del sistema inmunitario innato.

El **factor de necrosis tumoral** α **(TNF-**α**)** es una citocina producida por macrófagos y células T que tiene múltiples funciones en la respuesta inmunitaria. Es el miembro que define la familia de citocinas del TNF. Estas citocinas funcionan como proteínas relacionadas con células o secretadas que interactúan con receptores de la familia del receptor de factor de necrosis tumoral (TNFR), que a su vez se comunica con el interior de las células mediante componentes conocidos como TRAF (factores relacionados con el receptor de factor de necrosis tumoral).

Factor de necrosis tumoral β **(TNF-**β**):** véase **linfotoxina.**

El **factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)** es una citocina involucrada en el crecimiento y en la diferenciación de células del linaje mieloide, incluso células dendríticas, granulocitos, monocitos y macrófagos hísticos.

El factor de transcripción **factor nuclear de células T activadas (NFAT)** es un complejo de una proteína llamada NFATc (que se mantiene en el citosol por medio de la fosforilación de serina/treonina), y el dímero Fos/Jun conocido como AP-1. Cuando se activa en respuesta a señalización por el receptor de antígeno en linfocitos, se mueve del citosol al núcleo en el momento de la división de los residuos fosfatados por medio de la calcineurina, una proteinfosfatasa de serina/treonina.

Los **factores B, D, H, I** y **P** son componentes de la vía alternativa de la activación del complemento. El **factor B** desempeña una función muy similar a la de C2b en la vía clásica. El **factor D** es una proteasa de serina que divide el factor B. El **factor H** es una proteína inhibidora con una función similar a la del factor acelerador de la degradación. El **factor I** es una proteasa que desintegra diversos componentes de la vía alternativa. El **factor P**, o **properdina**, es un componente regulador positivo de la vía alternativa. Estabiliza la convertasa de C3 de la vía alternativa sobre la superficie de células bacterianas.

Los **factores de intercambio de nucleótido de guanina (GEF)** son proteínas que pueden eliminar el GDP unido de proteínas G; esto permite que el GTP se una a la proteína G y la active.

Fagocitosis es la internalización de materia particulada por células. Por lo general, las **células fagocíticas** o **fagocitos** son macrófagos o neutrófilos, y las partículas son fragmentos de bacterias o de virus que se captan y destruyen. El material ingerido es contenido en una vesícula llamada **fagosoma** que a continuación se fusiona con uno o más lisosomas para formar un **fagolisosoma**. Las enzimas lisosómicas y otras moléculas son importantes en la eliminación de los agentes patógenos y su degradación.

La **familia de la eritropoyetina** es una familia grande de citocinas relacionadas desde el punto de vista estructural que incluye factores de crecimiento y muchas interleucinas con funciones en la inmunidad adaptativa y en la innata.

La **familia de TNF** de citocinas incluye miembros tanto secretados (p. ej., factor de necrosis de tumoral-α [TNF] y linfotoxina) como unidos a membrana (p. ej., ligando CD40).

El **Fas** es un miembro de la familia del receptor de TNF; se expresa en ciertas células y las hace susceptibles a eliminación por células que expresan el **ligando Fas (FasL)**, un miembro de superficie celular de la familia de proteínas TNF. La unión del ligando Fas a Fas desencadena apoptosis en la célula que porta a este último.

La **fase aguda** de la infección por VIH ocurre poco después de que una persona queda infectada, y se caracteriza por una enfermedad parecida a la gripe, abundantes virus en la sangre y decremento del número de células T CD4 circulantes.

FCAS: véase **síndrome autoinflamatorio familiar por frío.**

FDC: véase **célula dendrítica folicular.**

FHL: véase **linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.**

La **fibrosis quística** es una enfermedad hereditaria en la cual un defecto en una proteína de transporte de membrana origina, entre otros síntomas, la secreción de moco espeso y pegajoso en las vías respiratorias, que tapona los pulmones y aumenta el riesgo de insuficiencia respiratoria e infecciones pulmonares.

Las **ficolinas** son proteínas de unión a carbohidratos que inician la vía de la lectina de la activación del complemento. Estos son miembros de la familia de colectina, y se unen a la *N*-acetilglucosamina que se encuentra sobre la superficie de algunos agentes patógenos.

La **fiebre mediterránea familiar (FMF)** es una enfermedad autoinflamatoria grave heredada como un trastorno autosómico recesivo. Se origina por mutación en el gen que codifica la proteína pirina, pero se desconoce el modo en que esto origina la enfermedad.

La **fiebre reumática** se produce por anticuerpos liberados por infecciones provocadas por algunas especies de *Streptococcus.* Estos anticuerpos muestran reacción cruzada con antígenos de los riñones, de las articulaciones y del corazón.

FK506: véase **tacrolimús**.

FMF: véase **fiebre mediterránea familiar.**

Durante las respuestas de anticuerpos dependientes de células T, se forma un **foco primario** de activación de células B en la vecindad del borde entre las áreas de células T y de células B del tejido linfoide. Aquí, las células T y las B interactúan, y las últimas pueden diferenciarse de manera directa en células formadoras de anticuerpos o migrar a folículos linfoides para proliferar y diferenciarse más aún.

Un folículo linfoide se desarrolla y forma un **folículo linfoide secundario** cuando entran a él células B activadas que proliferan y maduran ahí, lo que forma un centro germinal.

Los tejidos linfoides periféricos, como los ganglios linfáticos, el bazo y las placas de Peyer, contienen áreas grandes de células B llamadas **folículos**, que están organizados alrededor de células dendríticas foliculares.

Los tejidos linfoides periféricos como los ganglios linfáticos contienen **folículos linfoides** formados de células dendríticas foliculares y células B. Los **folículos linfoides primarios** contienen células B en reposo. Cuando células B activadas entran a un folículo primario, se forma un centro germinal en este sitio y el folículo se denomina **folículo linfoide secundario.**

Los **folículos linfoides aislados** son un tipo de tejido de la mucosa intestinal organizado, compuesto principalmente de células B.

Los **folículos linfoides primarios** de órganos linfoides periféricos son agregados de linfocitos B en reposo. *cfr*. **folículo linfoide secundario.**

La **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3 cinasa)** es una enzima que fosforila el fosfolípido de membrana PIP_2 para generar PIP_3 (fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato). Forma parte de muchas vías de señalización intracelular diferentes.

El **fosfatidilinositol 3,4-difosfato (PIP_2)** es un fosfolípido relacionado con membrana que es dividido por la fosfolipasa C-γ para originar las moléculas de señalización diacilglicerol y trifosfato de inositol.

La **fosfolipasa C-γ (PLC-γ)** es una enzima clave en la transducción de señales. Es activada por cinasas de proteintirosina que se activan a sí mismas por la unión al receptor, y la fosfolipasa C-γ activada divide fosfolípidos inositol, como PIP_2, en trifosfato de inositol y diacilglicerol.

La **fosforilación de proteínas** es la adición covalente de un grupo fosfato a un sitio específico de una proteína. La fosforilación puede alterar la actividad de una proteína y proporciona también nuevos sitios de unión para que otras proteínas interactúen con ella.

Un **fragmento Fab** de una molécula de anticuerpo dividida por papaína consta de un solo brazo del anticuerpo compuesto de una cadena ligera y la mitad amino terminal de una cadena pesada, sostenidos juntos por medio de un enlace disulfuro intercatenario. La enzima pepsina divide una molécula de anticuerpo para producir el **fragmento $F(ab')_2$**, en el cual los dos extremos de la molécula de anticuerpo permanecen enlazados. Véase también **fragmento Fc**.

El **fragmento Fc** de un anticuerpo dividido por papaína consta de las mitades carboxilo terminales de las dos cadenas pesadas unidas entre sí mediante un enlace disulfuro por la región bisagra residual. Véase también **fragmento Fab**.

Por medio de procedimientos de ingeniería genética puede crearse un **fragmento Fv de cadena única,** que comprende una región V de una cadena pesada enlazada por un tramo de péptido sintético a una región V de una cadena ligera.

Las **funciones efectoras inmunitarias** son todos los componentes y las funciones del sistema inmunitario que restringen una infección y la eliminan, por ejemplo, el complemento, los macrófagos, los neutrófilos y otros leucocitos, los anticuerpos y las células T efectoras.

Fv: véase **Fv de cadena única.**

Fyn: véase **tirosincinasa.**

En el contexto de las inmunoglobulinas, γ es la cadena pesada de IgG.

GALT: véase **tejidos linfoides relacionados con el intestino**

Un **ganglio linfático de drenaje** es un ganglio linfático ubicado torrente abajo de un sitio de infección que recibe antígenos y microbios provenientes de dicho lugar por medio del sistema linfático. Los ganglios linfáticos de drenaje a menudo incrementan en gran medida su tamaño durante una respuesta inmunitaria y pueden palparse; este fenómeno se conoce como adenomegalia.

Los **ganglios linfáticos** son un tipo de órgano linfoide periférico. Se encuentran en muchas localizaciones en todo el cuerpo, donde convergen los vasos linfáticos y donde se inician las respuestas inmunitarias adaptativas. Las células presentadoras de antígenos y los antígenos llevados por los vasos linfáticos desde un sitio de infección, se exhiben a las células T y a las B indiferenciadas que recirculan de modo continuo por los ganglios linfáticos. Algunos de estos linfocitos reconocerán el antígeno y responderán al mismo, lo que desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa.

Los **ganglios linfáticos mesentéricos** se localizan en el tejido conectivo que fija el intestino a la pared posterior del abdomen. Drenan las placas de Peyer y los folículos linfoides aislados del intestino.

GAP: véase **proteínas activadoras de GTPasa.**

GEF: véase **factores de intercambio de nucleótido de guanina**.

Gen de la respuesta inmunitaria (Ir) es un término que se usaba en el pasado para describir un polimorfismo genético que controla la intensidad de la respuesta inmunitaria contra un antígeno particular. Ahora se sabe que casi todos los fenotipos de Ir se deben a diferencias entre alelos de los genes que codifican moléculas del MHC, en especial moléculas del MHC de clase II, lo que provoca diferencias en la capacidad de las moléculas del MHC para unirse a antígenos peptídicos particulares.

Un **gen letal recesivo** codifica una proteína necesaria para que los seres humanos o los animales se desarrollen hasta la adultez; cuando ambas copias son defectuosas, el ser humano o el animal que las porta muere *in utero* o poco después del nacimiento.

Genes activadores de recombinación: véase ***RAG-1* y *RAG-2*.**

Genes Ir: véase **genes de respuesta inmunitaria.**

La **globulina antilinfocito** es un anticuerpo creado en otra especie contra células T de ser humano.

Las células plasmáticas pueden clasificarse con base en la movilidad electroforética hacia albúmina y las globulinas α, β, y γ. Casi todos los anticuerpos migran en la electroforesis como **globulinas** γ (o **globulinas gamma**), y cuando los pacientes carecen de anticuerpos se dice que presentan agammaglobulinemia.

GlyCAM-1 es una molécula parecida a mucina que se encuentra en las vénulas endoteliales altas de tejidos linfoides periféricos. Es un ligando para la proteína de adherencia celular L-selectina presente sobre linfocitos indiferenciados, lo que provoca que estas células abandonen la sangre y entren a los tejidos linfoides.

Gnotobiótico: véase **libre de gérmenes.**

La **gráfica de variabilidad** de una proteína es una medida de la diferencia entre las secuencias de aminoácidos de distintas variantes de esa proteína. Las proteínas más variables conocidas son los anticuerpos y los receptores de célula T.

La **granulisina** es una proteína citotóxica presente en los gránulos citotóxicos de células T CD8 citotóxicas y linfocitos NK.

Granulocito: véase **leucocitos polimorfonucleares.**

Un **granuloma** es un sitio de inflamación crónica por lo general desencadenada por agentes infecciosos persistentes, como micobacterias, o por un cuerpo extraño no degradable. Los granulomas tienen un área central de macrófagos, a menudo fusionados con células gigantes multinucleadas, rodeada por linfocitos T.

Los **gránulos citotóxicos** que contienen las proteínas citotóxicas perforina, granzimas y granulicina, son una característica que define a las células T citotóxicas CD8 efectoras y a los linfocitos NK.

Las **granzimas** son proteasas de serina presentes en células T CD8 citotóxicas y linfocitos NK, que participan en la inducción de apoptosis en las célula diana.

GVHD: véase **enfermedad de injerto contra hospedador.**

El complejo principal de histocompatibilidad del ratón se llama **H-2** (de **histocompatibilidad-2**). Los haplotipos se designan con superíndice de letra minúscula, como en $H\text{-}2^b$.

HAART: véase **terapia antirretrovírica muy activa**.

Un **haplotipo** es un grupo de genes enlazados relacionado con un genoma aploide. El término se usa principalmente en conexión con los genes enlazados del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que por lo general se heredan como un haplotipo a partir de cada progenitor.

Los genes del MHC casi siempre se heredan como un **haplotipo de MHC**, el grupo de genes de un genoma haploide heredado de un progenitor. De esta manera, si los padres se designan como ab y cd, lo más probable es que la descendencia sea ac, ad, bc o bd.

Los **haptenos** son moléculas pequeñas que se unen a anticuerpos pero que por sí mismos no pueden desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa. Los haptenos deben estar enlazados por medios químicos a proteínas acarreadoras para inducir respuestas de anticuerpos y de células T.

La **hemaglutinación pasiva** es una técnica utilizada para detectar anticuerpos en la cual los eritrocitos se cubren con antígenos y el anticuerpo se detecta por medio de la aglutinación de los eritrocitos cubiertos.

Una **hemaglutinina** es cualquier sustancia que hace que los eritrocitos se aglutinen, un proceso conocido como **hemaglutinación**. Las hemaglutininas en la sangre de ser humano son anticuerpos que reconocen los antígenos del grupo sanguíneo ABO. El virus de la gripe y algunos otros virus tienen proteínas de hemaglutinina que se unen a glucoproteínas sobre las células hospedadoras para iniciar el proceso infeccioso.

La **hematopoyesis** es la generación de todos los elementos celulares de la sangre, y en los seres humanos ocurre en la médula ósea. Todas las células sanguíneas se originan a partir de **células primordiales hematopoyéticas** pluripotenciales localizadas en la médula ósea, las cuales después se diferencian en los diferentes tipos de células sanguíneas.

La **hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)** es una enfermedad en la cual las proteínas reguladoras del complemento son defectuosas, de manera que la activación del complemento ocasiona episodios de hemólisis espontánea.

La **hendidura de unión a péptido** o **surco de unión a péptido** es la hendidura longitudinal formada sobre la superficie de una molécula del MHC con la cual se une el péptido antigénico.

En los loci de inmunoglobulina y de receptor de célula T, las secuencias de DNA de siete nucleótidos conservadas en las secuencias de señal de recombinación (RSS) que flanquean segmentos génicos se conocen como **heptámeros**.

El **herpes zoster** es la enfermedad que ocurre cuando el virus de la varicela-zoster (el virus que causa la varicela) se reactiva en etapas más avanzadas de la vida en una persona que ya ha padecido la enfermedad.

Los individuos **heterocigotos** para un gen particular tienen dos alelos diferentes de dicho gen.

Los **hibridomas** son líneas celulares híbridas formadas mediante la fusión de un linfocito B productor de anticuerpos específico con una célula de mieloma que se selecciona por su capacidad para crecer en cultivo de tejido y por la ausencia de síntesis de cadenas de inmunoglobulina. Los anticuerpos producidos son de una especificidad única y se llaman anticuerpos monoclonales.

Los **híbridos de células T** se forman por medio de la fusión de una célula T activada, específica de antígeno, con un linfoma de células T. Las células híbridas portan el receptor de la célula T progenitora específica y crecen en cultivo como el linfoma.

La inmunización repetida para lograr un estado incrementado de inmunidad se llama **hiperinmunización**.

Durante respuestas de células B contra antígenos, la secuencia de DNA de la región V experimenta **hipermutación somática**, lo que genera inmunoglobulinas variantes, algunas de las cuales se unen a antígenos con una afinidad mayor. Esto permite incrementar la afinidad de respuesta de anticuerpos. Estas mutaciones sólo afectan células somáticas y no se heredan mediante transmisión de línea germinal.

La **hiperreactividad** es la capacidad potenciada de respuesta general de las vías respiratorias a estímulos no inmunitarios, como el frío o el humo, que aparece en el asma crónica.

La **hipersensibilidad de tipo tardío**, o hipersensibilidad de tipo IV, es una forma de inmunidad mediada por células desencadenada por antígenos en la piel y está mediada por células TH1 CD4. Se llama hipersensibilidad de tipo tardío porque la reacción aparece horas a días después de que se inyecta un antígeno. *cfr*. **hipersensibilidad inmediata**.

La **hipótesis de la contrarregulación** propone que todos los tipos de infección en etapas tempranas de la niñez podrían proteger contra la aparición de atopía al impulsar la producción de citocinas, como IL-10 y factor de crecimiento transformador β, que regulan en dirección descendente las respuestas tanto de T_H1 como de T_H2.

Hipótesis de la higiene: véase **hipótesis de la contrarregulación.**

La **histamina** es una amina vasoactiva almacenada en gránulos de células cebadas. Cuando es liberada mediante la unión de antígenos a anticuerpos IgE unidos a células cebadas, causa dilatación de vasos sanguíneos locales y contracción del músculo liso, lo que ocasiona algunos de los síntomas de reacciones de hipersensibilidad inmediata. Los antihistamínicos son fármacos que contrarrestan la acción de la histamina.

Histocompatibilidad se refiere a la capacidad de los tejidos de un individuo para ser aceptados, o rechazados, si se trasplantan a otro individuo, así como a los mecanismos biológicos que determinan la aceptación o el rechazo.

Histocompatibilidad-2: véase **H-2.**

HLA, el acrónimo de antígeno leucocitario humano (por sus siglas en inglés: ***H****uman* ***L****eukocyte* ***A****ntigen*), es la designación genética para el MHC de ser humano. Los loci individuales se distinguen con letras mayúsculas, como en el HLA-A, y a los alelos se les asignan números, como en el HLA-A*0201.

La proteína **HLA-DM** invariable de los seres humanos participa en la carga de péptidos sobre moléculas del MHC de clase II. Está codificada en el MHC dentro de un grupo de genes que se asemejan a genes del MHC de clase II. Una proteína homóloga en ratones se llama H-2M.

La molécula del MHC de clase II atípica **HLA-DO** actúa como un regulador negativo de HLA-DM, al unirse a él e inhibir la liberación de CLIP de moléculas del MHC de clase II en vesículas intracelulares.

La **homeostasis** es el estado de normalidad fisiológica. En el caso del sistema inmunitario, la homeostasis se refiere a su estado (p. ej., número de linfocitos) en un individuo no infectado.

Los **hongos** son organismos eucariotas unicelulares y multicelulares, que incluyen las levaduras y los mohos, y que pueden causar diversas enfermedades. La inmunidad a hongos es compleja y comprende respuestas tanto humorales como mediadas por células.

Humanización es la modificación mediante procedimientos de ingeniería genética de lazos hipervariables de ratón de una especificidad deseada en anticuerpos por lo demás humanos para uso como agentes terapéuticos. Esos anticuerpos tienen menos probabilidades de causar una respuesta inmunitaria en personas tratadas con ellos que los anticuerpos por completo de ratón.

El fragmento del complemento inactivo **iC3b** se produce por la división de C3b, el primer paso de la desactivación de C3b.

Las **ICAM** (moléculas de adherencia intercelular) son ligandos de superficie celular para las integrinas de los leucocitos y son cruciales en la unión de linfocitos y otras células blancas a ciertas células, como las presentadoras de antígenos y las endoteliales. Son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas. **ICAM-1** es el ligando más prominente para la integrina CD11a:CD18 (LFA-1). Es rápidamente inducible sobre células endoteliales por infecciones y desempeña una función importante en respuestas inflamatorias locales. El endotelio expresa de modo constitutivo cifras relativamente bajas de **ICAM-2. ICAM-3** sólo se expresa sobre leucocitos, y se cree que es importante en la adherencia entre células T y células presentadoras de antígeno, en particular células dendríticas.

Los **iccosomas** son fragmentos pequeños de membrana cubiertos con complejos inmunitarios que se dividen de las prolongaciones de células dendríticas foliculares en folículos linfoides en etapas tempranas de una respuesta de anticuerpos secundaria o subsiguiente.

ICOS (proteína coestimuladora inducible) es una proteína relacionada con CD28 que es inducida sobre células T activadas y puede incrementar las respuestas de éstas. Se une a un ligando conocido como **LICOS** (ligando de ICOS), que es distinto de las moléculas B7.

Cada molécula de inmunoglobulina tiene un grupo de características singulares que se conoce como su **idiotipo**.

IEL: véase **linfocito intraepitelial.**

IFN-α, IFN-β, IFN-γ: véase **interferón α, interferón β** e **interferón γ.**

Ig es la abreviatura estándar de inmunoglobulina.

Igα, Igβ: véase **receptor de antígeno de célula B**.

IgA es la clase de inmunoglobulina caracterizada por cadenas pesadas α. La IgA es la principal clase de anticuerpo secretada por los tejidos linfoides de las mucosas.

La **IgA secretora** es el anticuerpo IgA dimérico secretado a través de superficies mucosas.

IgD es la clase de inmunoglobulina que se identifica por cadenas pesadas δ. Aparece como inmunoglobulina de superficie sobre las células B indiferenciadas maduras, pero se desconoce su función.

IgE es la clase de inmunoglobulina que se distingue por cadenas pesadas ε. Participa en la defensa contra infecciones parasitarias y en reacciones alérgicas.

IgG es la clase de inmunoglobulina que se caracteriza por cadenas pesadas γ. Es la clase más abundante de inmunoglobulina que se encuentra en el plasma.

IgM es la clase de inmunoglobulina que exhibe cadenas pesadas μ. Es la primera inmunoglobulina que aparece sobre la superficie de las células B y la primera en ser secretada.

La **ignorancia inmunológica** describe una forma de tolerancia de antígenos propios en la cual linfocitos reactivos y su antígeno diana son detectables dentro de un individuo, pero no ocurre un ataque autoinmunitario. Es probable que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias reflejen la pérdida de otros linfocitos conocidos como células T reguladoras o supresoras.

Ii: véase **cadena invariable**.

IL: véase **interleucina**.

ILL: véase **linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato**.

Se ha propuesto que los agentes infecciosos pueden inducir autoinmunidad mediante **imitación molecular**, la inducción de anticuerpos y de células T que reaccionan contra el agente patógeno pero que también muestran reacción cruzada contra antígenos propios.

Inflamación es un término general para la acumulación local de líquido, proteínas plasmáticas y leucocitos que inicia por una lesión física, por un proceso infeccioso o por una respuesta inmunitaria local. También se conoce como **respuesta inflamatoria**. Inflamación aguda es el término que se usa para describir episodios tempranos y a menudo transitorios, mientras que la inflamación crónica ocurre cuando la infección persiste o durante enfermedades autoinmunitarias. Muchas formas diferentes de inflamación se observan en distintas enfermedades. Las células que invaden tejidos que presentan respuestas inflamatorias a menudo se llaman **células inflamatorias** o infiltrado inflamatorio.

La **inflamación alérgica crónica** de las vías respiratorias se observa que en el asma crónica, y es consecuencia de la respuesta alérgica de fase tardía mediada por células.

El intestino sano normal se encuentra en un estado de **inflamación fisiológica,** al contener grandes cantidades de linfocitos y de otras células que en otros órganos se relacionan con inflamación crónica y procesos patológicos. Se cree que esto depende de la estimulación continua por microorganismos comensales y antígenos alimentarios.

El **inhibidor de C1 (C1INH)** es una proteína que impide la actividad del componente del complemento activado C1 al unirse a su actividad enzimática C1r:C1s y desactivarla. También inhibe otras proteasas de serina, entre ellas la calicreína. La deficiencia de C1INH es la causa de la enfermedad hereditaria edema angioneurótico, en la cual la producción de péptidos vasoactivos, cininas, provoca tumefacción subcutánea y laríngea.

Un **injerto singénico** es un trasplante entre dos individuos idénticos desde el punto de vista genético. Se acepta como propio.

El trasplante de órganos o **injertos de tejido**, como injertos cutáneos, se usa médicamente para reparar órganos o tejidos dañados.

Inmunidad es la capacidad para combatir una infección provocada por un agente patógeno particular. Véase también **inmunidad protectora**.

La **inmunidad adoptiva** es la inmunidad conferida a un receptor indiferenciado o radiado mediante la transferencia de células linfoides provenientes de un donador inmunizado de manera activa. Esto se llama **transferencia adoptiva** o **inmunización adoptiva**.

Inmunidad humoral es la inmunidad mediada por anticuerpos, que se produce como resultado de una **respuesta inmunitaria humoral**. Puede transferirse a receptores no inmunizados mediante la transferencia de suero portador de anticuerpos específicos.

Las fases tempranas de la respuesta del hospedador contra la infección dependen de la **inmunidad innata**, en la cual diversos mecanismos de resistencia innatos reconocen la presencia de un agente patógeno y responden al mismo en una **respuesta inmunitaria innata**, la cual está presente en todos los individuos en todo momento, no aumenta con la exposición repetida a un agente patógeno dado y distingue entre grupos de agentes patógenos similares.

La **inmunidad mediada por células** o **respuesta inmunitaria mediada por células** describe cualquier respuesta inmunitaria adaptativa en la cual las células T específicas de antígeno tienen la función principal. Se define desde el punto de vista operativo como toda la inmunidad adaptativa que no puede transferirse mediante anticuerpos séricos a un receptor no expuesto previamente al antígeno. Una respuesta inmunitaria primaria mediada por células es la respuesta de células T que ocurre la primera vez que se detecta la presencia de un antígeno particular. *cfr.* **inmunidad humoral**.

La **inmunidad protectora** es la resistencia a un agente patógeno específico que se produce por infección o vacunación. Se debe a la respuesta inmunitaria adaptativa que establece memoria inmunitaria de ese agente patógeno.

La **inmunización** es la provocación deliberada de una respuesta inmunitaria adaptativa al introducir un antígeno en el cuerpo. Véase también **inmunización activa**; **inmunización pasiva**.

La inmunización con antígenos para desencadenar inmunidad adaptativa se llama **inmunización activa,** para distinguirla de la transferencia de anticuerpos hacia un individuo no inmunizado, denominada inmunización pasiva.

Una **inmunización de refuerzo** suele administrarse luego de una inmunización primaria, para incrementar la cantidad, o los títulos, de anticuerpos.

La inyección de anticuerpos o de suero inmune contra un antígeno determinado a un receptor no expuesto a dicho antígeno con anterioridad se llama **inmunización pasiva**. *cfr*. **inmunización activa**.

La **inmunobiología** es el estudio de la base biológica de la defensa del hospedador contra las infecciones.

La **inmunodeficiencia combinada grave (SCID)** es una enfermedad de deficiencia inmunitaria, mortal si no se trata, en la cual no se generan respuestas de anticuerpo ni de células T. En general, es resultado de deficiencias de células T. La mutación SCID causa deficiencia inmunitaria combinada grave en ratones.

La **inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (SCID ligada al cromosoma X)** es una enfermedad en la cual el desarrollo de células T falla en una etapa intratímica temprana y no hay producción de células T maduras o de anticuerpos dependiente de células T. Se debe a un defecto en un gen de la cadena γc que es un componente de los receptores de varias citocinas diferentes.

Inmunodeficiencia por híper IgM: véase **síndrome de híper IgM de tipo II; displasia ectodérmica hipohidrótica con inmunodeficiencia; síndrome de híper IgM ligado al cromosoma X**.

La **inmunodeficiencia variable común (CVID)** es una deficiencia de producción de anticuerpos relativamente frecuente, cuya patogenia todavía no se entiende por completo. Hay una fuerte relación con el mapeo de genes dentro del MHC.

Se cree que si las células tumorales no se eliminan por completo como resultado de su reconocimiento inicial por el sistema inmunitario ocurre una fase de **inmunoedición de la vigilancia inmunitaria**. Durante esta fase, hay mutación adicional de las células tumorales y aquellas que escapan a la eliminación por el sistema inmunitario se seleccionan para su supervivencia.

La **inmunoelectrotransferencia** es una técnica de uso frecuente en la cual proteínas separadas mediante electroforesis en gel se electrotransfieren a una membrana de nitrocelulosa y se revelan por medio de la unión de anticuerpos específicos marcados.

Las **inmunoevasinas** son proteínas producidas por algunos virus, que evitan la aparición de complejos péptido:MHC de clase I sobre las células infectadas, lo que evita que las células T citotóxicas las reconozcan.

Las **inmunofilinas** son proteínas ubicadas en las células T que se unen a los fármacos inmunosupresores ciclosporina A, tacrolimús y rapamicina. Los complejos así formados interfieren con las vías de señalización intracelular y evitan la expansión clonal de linfocitos después de activación por antígeno.

La **inmunofluorescencia** es una técnica para detectar moléculas al usar anticuerpos marcados con colorantes fluorescentes. El anticuerpo fluorescente unido puede detectarse mediante microscopia (de inmunofluorescencia), o por medio de citometría de flujo, dependiendo de la aplicación que se utilice. En la inmunofluorescencia indirecta se utilizan anticuerpos antiinmunoglobulina marcados con colorantes fluorescentes para detectar la unión de un anticuerpo no marcado específico.

Inmunofluorescencia indirecta: véase **inmunofluorescencia**.

Un **inmunógeno** es cualquier molécula que puede desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa en el momento de la inyección en una persona o en un animal.

Inmunoglobulina A: véase **IgA**.

Inmunoglobulina D: véase **IgD**.

Las células B portan sobre su superficie muchas moléculas de **inmunoglobulina de membrana (mIg)** de una especificidad singular, que actúan como receptores de antígenos.

La inmunoglobulina unida a membrana que actúa como receptor de antígeno sobre las células B a menudo se conoce como **inmunoglobulina de superficie (sIg)**.

La **inmunoglobulina de superficie celular** es el receptor de antígenos de célula B. Véase también **receptor de antígeno de célula B**.

Inmunoglobulina E: véase **IgE**.

Inmunoglobulina G: véase **IgG**.

Inmunoglobulina M: véase **IgM**.

Las **inmunoglobulinas (Ig)** son la familia de proteínas a la cual pertenecen los anticuerpos y los receptores de célula B.

La **inmunohistoquímica** es la detección de antígenos en tejidos por medio de productos visibles producidos por la degradación de un sustrato incoloro mediante enzimas enlazadas a anticuerpos. Esta técnica tiene la ventaja de que puede combinarse con otros colorantes para observación en el microscopio óptico, mientras que la microscopia de inmunofluorescencia requiere un microscopio de campo oscuro o UV especial.

Inmunología es el estudio de todos los aspectos de la defensa del hospedador contra las infecciones y de las consecuencias adversas de las respuestas inmunitarias.

La **inmunología celular** es el estudio de la base celular de la inmunidad.

Inmunología tumoral es el estudio de las defensas del hospedador contra tumores, por lo general estudiados por medio de trasplante de tumores.

La **inmunopatología** es el daño causado a tejidos como resultado de una respuesta inmunitaria.

La presencia de una proteína particular en una célula puede determinarse por medio de su **inmunoprecipitación** a partir de un extracto celular usando anticuerpos marcados específicos para dicha proteína.

El **inmunoproteasoma** es una forma de proteasoma que se encuentra en células expuestas a interferones y que contiene tres subunidades diferentes en comparación con el proteasoma normal.

Los compuestos que inhiben las respuestas inmunitarias adaptativas se llaman **inmunosupresores.** Se usan principalmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias graves y de rechazo de injertos.

Inmunoterapia con alergenos específicos: véase **insensibilización.**

Las **inmunotoxinas** son anticuerpos que están acoplados por medios químicos a proteínas tóxicas por lo general derivadas de plantas o de microbios. El anticuerpo dirige la porción toxina a las células requeridas. Las inmunotoxinas se están probando como agentes contra el cáncer y como inmunosupresores.

Cuando el fosfolípido inositol es dividido por la fosfolipasa C-γ, produce **inositol-1,4,5-trifosfato (IP$_3$)** y diacilglicerol. El trifosfato de inositol actúa como un segundo mensajero móvil que libera iones de calcio a partir de reservas intracelulares en el retículo endoplásmico.

La **insensibilización** es un procedimiento en el cual se expone a un individuo alérgico a dosis cada vez mayores de alergeno con la esperanza de inhibir sus reacciones alérgicas. Es probable que involucre un cambio del equilibrio entre células CD4 T_H1 y céulas CD4 T_H2 y, de esta manera, cambia el anticuerpo producido de IgE a IgG.

La **integrasa** es la enzima del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de otros retrovirus que media la integración de la copia de DNA del genoma vírico en el genoma de la célula hospedadora.

Las **integrinas** son proteínas de superficie celular heterodiméricas implicadas en interacciones entre una célula y otra, y entre un célula y la matriz. Son importantes en las interacciones adhesivas entre linfocitos y células presentadoras de antígeno, en la adherencia de linfocitos y leucocitos a las paredes de los vasos sanguíneos y en la migración hacia los tejidos.

Las **integrinas de leucocitos** son las integrinas que por lo general se encuentran en las células blancas. Tienen una cadena β_2 común con cadenas α distintas, e incluyen LFA-1 y los antígenos de activación muy tardía (VLA).

La unión de moléculas de anticuerpo a antígenos se llama **interacción primaria,** a diferencia de las interacciones secundarias en las cuales la unión se detecta por algún cambio relacionado, como la precipitación de antígeno soluble o la aglutinación de antígeno particulado.

Interacciones secundarias: véase **interacción primaria**.

El **interferón α (IFN-β)** y el **interferón β (IFN-β)** son citocinas antivíricas producidas por una amplia variedad de células en respuesta a infecciones por virus y que también ayudan a las células sanas a resistir infecciones víricas. Actúan mediante un receptor de interferón común que emite señales por medio de una tirosincinasa de la familia Janus.

El **interferón γ (IFN-γ)** es una citocina producida por células T_H1 CD4 efectoras, células T CD8 y linfocitos NK, y su función primaria es la activación de macrófagos.

Interleucina (IL) es un término genérico que se usa para referirse a citocinas producidas por leucocitos. En este libro se usa el término más general citocina, pero el término interleucina se usa para denominar citocinas específicas como la IL-2. Las interleucinas se enlistan en el apéndice III.

La **interleucina-2 (IL-2)** es una citocina producida por células T indiferenciadas activadas y es esencial para su proliferación y diferenciación adicionales. Es una de las citocinas clave en el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa.

En la administración **intranasal (i.n.)** de antígenos, éstos se suministran de modo directo a la nariz, por lo general en forma de un aerosol.

En una **inyección intradérmica (i.d.)** se suministran antígenos a la dermis de la piel.

En una **inyección intramuscular (i.m.)** se suministran antígenos al tejido muscular.

En una **inyección intravenosa (i.v.)** se suministran antígenos de manera directa a una vena.

IPC: véase **célula productora de interferón**.

IPEX (síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X) es una enfermedad hereditaria muy rara en la cual hay falta de células T CD4 CD25 reguladoras, debido a una mutación en el gen que codifica el factor de transcripción FoxP3, lo que provoca la aparición de autoinmunidad.

Los **ISCOM** son complejos de antígeno estimuladores de inmunidad que se mantienen dentro de una matriz de lípido que actúa como un adyuvante y permite que el antígeno sea captado hacia el citoplasma después de la fusión del lípido con la membrana plasmática.

El **isotipo** de una cadena de inmunoglobulina está determinado por el tipo de región constante (C) que posee. Las cadenas ligeras tienen una región C κ o una λ. Las cadenas pesadas pueden ser de los isotipos μ, δ, γ, α o ε. Las diferentes regiones C de cadena pesada son codificadas por exones de región C ubicados en posición 3' con respecto al sitio de reordenamiento V(D)J en el locus de cadena pesada. En células B activadas, una región variable de cadena pesada reordenada puede enlazarse a diferentes exones de región C de cadena pesada como resultado de un proceso de recombinación de DNA conocido como cambio de clase o **cambio de isotipo**. Los diferentes isotipos de cadena pesada tienen diferentes funciones efectoras y determinan la clase y las propiedades funcionales de los anticuerpos (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE, respectivamente).

En el contexto de inmunoglobulinas, κ es una de las dos clases o isotipos de cadena ligera.

Ku es una proteína de reparación de DNA necesaria para el reordenamiento génico de inmunoglobulina y de receptor de célula T.

En el contexto de las inmunoglobulinas, λ es una de las dos clases o isotipos de cadena ligera.

λ**5:** véase **cadena ligera sustituta.**

Una **lámina** $\boldsymbol{\beta}$ es una de las estructuras fundamentales de las proteínas; consta de filamentos adyacentes extendidos de aminoácidos (**cadenas** β) que están unidos entre sí por interacciones entre el esqueleto de grupos amida y grupos carbonilo. Las láminas β pueden ser paralelas, en cuyo caso las cadenas adyacentes corren en la misma dirección, o antiparalelas, en las cuales las cadenas adyacentes están organizadas en direcciones opuestas. Todos los dominios de inmunoglobulina están constituidos de estructuras de lámina β antiparalelas. Un **barril** $\boldsymbol{\beta}$ o un **emparedado** $\boldsymbol{\beta}$ es otro modo de describir la estructura del dominio de inmunoglobulina.

La **lamina propria** es una capa de tejido conectivo que está por debajo de un epitelio de mucosa. Contiene linfocitos y otras células del sistema inmunitario.

LAT: véase **Ligador para la activación de células T.**

Algunos virus pueden entrar a una célula pero no se replican, un estado conocido como **latencia**. Ésta puede establecerse de diversos modos; cuando el virus se reactiva y se replica puede producir enfermedad.

Un **lazo R** es una estructura parecida a burbuja que se forma cuando el RNA transcrito desplaza la cadena que no funciona como molde de la doble hélice de DNA en regiones de cambio en la agrupación de genes de región constante de inmunoglobulina. Se cree que los lazos R promueven la recombinación de cambio de clase.

La tirosincinasa **Lck** se asocia con fuerza a las colas citoplásmicas de CD4 y de CD8, y colabora en la activación de la emisión de señales provenientes del complejo receptor de célula T una vez que se ha unido al antígeno.

La **lectina fijadora de manosa (MBL)** es una proteína de fase aguda presente en la sangre, que se une a residuos de manosa. Puede opsonizar agentes patógenos que portan manosa sobre su superficie y activar el sistema de complemento mediante la vía de la lectina, una importante parte de la inmunidad innata.

Los **lentivirus** son un grupo de retrovirus que incluyen el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1. Causan enfermedad luego de un período de incubación prolongado.

La **lepra** la produce *Mycobacterium leprae* y ocurre en diversas formas. Hay dos variantes polares: **lepra lepromatosa**, que se caracteriza por la replicación abundante de bacilos de la lepra y por la producción de abundantes anticuerpos sin inmunidad mediada por células, y la **lepra tuberculoide**, en la cual se observan pocos microorganismos en los tejidos, hay pocos anticuerpos o ninguno, pero la inmunidad mediada por células es muy activa. Las otras formas de lepra son intermedias entre las formas polares.

Lepra tuberculoide: véase **lepra**.

La **leucemia** es la proliferación irrestricta de un leucocito maligno, caracterizada por grandes cantidades de células malignas en la sangre. Las leucemias pueden ser linfocíticas, mielocíticas o monocíticas, dependiendo del tipo de leucocito afectado.

La **leucemia linfoblástica aguda** es una forma muy agresiva, indiferenciada, de enfermedad maligna linfoide, derivada de una célula progenitora que se cree que tiene la capacidad de originar linajes de células linfoides tanto T como B. Casi todas estas leucemias muestran diferenciación parcial hacia el linaje de células B (el llamado B-ALL), mientras que una minoría exhibe características de células T (T-ALL).

Las **leucemias linfocíticas crónicas (CLL)** son tumores de células B que se encuentran en la sangre. Casi todas expresan CD5 y regiones variables no mutadas y, por ende, se cree que surgen a partir de células B-1.

Leucocito es un término general que se usa para designar un glóbulo blanco. Los leucocitos comprenden linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y monocitos.

Los **leucocitos polimorfonucleares (PMN)** son células blancas con núcleos multilobulados y gránulos citoplásmicos. Hay tres tipos de leucocitos polimorfonucleares: los neutrófilos con gránulos que se entintan con colorantes neutros, los eosinófilos con gránulos que se colorean con eosina y los basófilos con gránulos que se tiñen con colorantes básicos.

Leucocitosis es la presencia de grandes cantidades de leucocitos en la sangre. En general se observa en infecciones agudas.

Los **leucotrienos** son mediadores lipídicos de la inflamación que derivan del ácido araquidónico. Son producidos por macrófagos y otras células.

LFA-1, LFA-2, LFA-3: véase **antígenos funcionales de leucocitos**.

Los ratones que son criados en ausencia completa de flora intestinal y de otros tipos se llaman ratones **libres de gérmenes** o **gnotobióticos**. Tienen un sistema inmunitario muy agotado, pero pueden responder de manera casi normal a cualquier antígeno específico, siempre y cuando se mezcle con un adyuvante fuerte.

LICOS es el ligando para ICOS, una proteína relacionada con CD28 que es inducida sobre células T activadas y que puede aumentar respuestas de célula T. LICOS se expresa sobre la superficie de células dendríticas activadas, monocitos y células B.

La proteína adaptadora conocida como **ligador para la activación de células T (LAT)** es una molécula citoplásmica con varias tirosinas que son fosforiladas por la tirosincinasa ZAP-70. Se asocia con balsas lipídicas de membrana y coordina eventos de señalización torrente abajo en la activación de célula T.

El crecimiento de células B se desencadena en parte por la unión del **ligando CD40 (CD154),** expresado sobre las células T auxiliares activadas, a **CD40** que se encuentra sobre la superficie de las células B.

El **ligando de glucoproteína P-selectina 1 (PSGL-1)**, expresado por células T efectoras activadas, es un ligando para P-selectina ubicado sobre células endoteliales y puede permitir a las células T activadas entrar a todos los tejidos en pequeños números.

La **ligasa de DNA IV** es la enzima que une los extremos del DNA bicatenario que se rompe durante los reordenamientos génicos que producen genes funcionales de inmunoglobulinas o de receptores de célula T.

Las **líneas de células T** son cultivos de células T que se crean mediante ciclos repetidos de estimulación, por lo general con antígeno y células presentadoras de antígeno. Cuando células T únicas de estas líneas se propagan, pueden producir clonas de células T.

La **linfa** es el líquido extracelular que se acumula en los tejidos y que es transportado por los vasos linfáticos de regreso por el sistema linfático al conducto torácico y a la sangre.

Un **linfoblasto** es un linfocito que se ha agrandado y que ha incrementado su índice de síntesis de RNA y de proteínas.

Las **linfocinas** son citocinas producidas por linfocitos.

Linfocito B: véase **célula B.**

Célula T y linfocito T son abreviaturas de **linfocito dependiente del timo**, la población de linfocitos que no se desarrolla en ausencia de un timo funcional.

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas están mediadas por **linfocitos**. Éstos son una clase de leucocitos que portan receptores de superficie celular variables para antígenos. Estos receptores están codificados en segmentos génicos en proceso de reordenamiento. Hay dos clases principales de linfocito, los B (células B) y los T (células T) que intervienen en la inmunidad humoral y en la mediada por células, respectivamente. Los linfocitos pequeños tienen poco citoplasma y cromatina nuclear condensada; en el momento de reconocimiento del antígeno, la célula se agranda para formar un linfoblasto y después prolifera y se diferencia en una célula efectora específica de antígeno.

Los **linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK)** son linfocitos no T ni B, granulares y de gran tamaño, que eliminan células infectadas por virus y algunas células tumorales. Portan una amplia variedad de receptores activadores e inhibidores invariables, pero no reordenan genes de inmunoglobulina o de receptor de célula T. Los linfocitos NK tienen importancia en la inmunidad innata contra virus y otros agentes patógenos intracelulares y en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC).

Los **linfocitos efectores** se desarrollan a partir de linfocitos indiferenciados después de la activación inicial por antígeno y pueden mediar la eliminación de agentes patógenos del cuerpo sin la necesidad de más diferenciación. En este aspecto son distintos de los linfocitos indiferenciados, y de los linfocitos de memoria, los cuales deben diferenciarse y a menudo proliferar antes de transformarse en linfocitos efectores.

Los **linfocitos indiferenciados** son células linfocíticas que nunca han encontrado su antígeno específico y que por lo tanto nunca han mostrado respuesta al mismo, en contraposición con los linfocitos de memoria o efectores. Todos los linfocitos que abandonan los órganos linfoides centrales son indiferenciados; los que salen del timo son células T indiferenciadas y los provenientes de la médula ósea son células B indiferenciadas.

Los **linfocitos intraepiteliales (IEL)** se encuentran en el epitelio de superficies mucosas como el intestino. Son predominantemente células T y en el intestino la mayoría son células T CD8.

Linfocitos NK: véase **linfocitos citolíticos naturales.**

Los **linfocitos similares a los del sistema inmunitario innato (ILL)** son un tipo de linfocito que contribuye a respuestas rápidas contra infecciones al actuar en etapas tempranas, pero que usa un grupo limitado de segmentos génicos de receptor de antígeno, para producir inmunoglobulinas y receptores de célula T.

Linfocitos T: véase **células T**.

La **linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)** es una enfermedad inflamatoria progresiva y en potencia mortal causada por una deficiencia hereditaria de perforina. Grandes números de células T positivas para CD8 policlonales se acumulan en órganos linfoides y en otros órganos, lo cual se relaciona con macrófagos activados que fagocitan células sanguíneas, incluso eritrocitos y leucocitos.

Los tejidos compuestos de linfocitos se conocen como tejidos **linfoides**.

El **linfoma cutáneo de células T** es un crecimiento maligno de células T que se dirigen hacia la piel.

El **linfoma de Burkitt** es un tumor de células B de centro germinal que se produce por virus de Epstein-Barr (EBV); ocurre principalmente en el África subsahariana.

Un **linfoma de células del centro folicular** es un tipo de linfoma de células B que tiende a crecer en los folículos de tejidos linfoides.

Los **linfomas** son tumores de linfocitos que crecen en tejidos linfoides, entre otros, pero no entran a la sangre en grandes cantidades. Hay muchos tipos de linfoma, que representan la transformación de diversas etapas de desarrollo de células B o T.

Lipopolisacárido bacteriano: véase **LPS**.

La **linfopoyesis** es la diferenciación de células linfoides desde un progenitor linfoide común.

La **linfotoxina (LT)** es una citocina de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), que antes se conocía como TNF-β. Es secretada por células T CD4 inflamatorias y es citotóxica para algunas células.

Los **lisosomas** son organelos acidificados que contienen muchas enzimas hidrolíticas que producen degradación. El material captado en endosomas mediante fagocitosis o endocitosis mediada por receptores al final se transporta a los lisosomas.

Un **locus** (plural **loci**) **genético** es el sitio de un gen en un cromosoma. En el caso de los genes de las cadenas de inmunoglobulina y de receptor de célula T, el término locus se refiere a la colección completa de segmentos génicos y regiones C para la cadena dada.

LPS es la abreviatura para el lipopolisacárido de superficie de bacterias gramnegativas que estimula un receptor de tipo Toll localizado sobre macrófagos y células dendríticas. Véase también **endotoxina**.

LRR: véase **repeticiones ricas en leucina**.

La **L-selectina** es una molécula de adherencia de la familia de la selectina que se encuentra sobre los linfocitos. La L-selectina se une a CD34 y GlyCAM-1 sobre vénulas endoteliales altas para dar inicio a la migración de linfocitos indiferenciados hacia tejido linfoide. También se llama CD62L.

El **lupus eritematoso generalizado (SLE)** es una enfermedad autoinmunitaria en la cual anticuerpos contra DNA, DNA y proteínas relacionadas con ácidos nucleicos forman complejos inmunitarios que dañan vasos sanguíneos de pequeño calibre, en especial los de los riñones.

En el contexto de inmunoglobulinas, **μ** es la cadena pesada de IgM.

La **macroautofagia** es la fagocitosis por una célula de grandes cantidades de su propio citoplasma, y su suministro a los lisosomas para su degradación; se induce en células por medio de inanición.

Los **macrófagos** son grandes células fagocíticas mononucleares importantes como células recolectoras, como células de reconocimiento de agentes patógenos y como una fuente de citocinas proinflamatorias en la inmunidad innata, como células presentadoras de antígeno y como células fagocíticas efectoras en la inmunidad humoral y en la mediada por células. Son células migratorias que derivan de precursores en la médula ósea y se encuentran en casi todos los tejidos del cuerpo. Tienen una participación crucial en la defensa del hospedador.

Durante el proceso de formación de centro germinal, aparecen células llamadas **macrófagos de cuerpo teñible**. Estas son células fagocíticas que engullen células B apoptósicas, que se producen en grandes números durante el punto más alto de la respuesta de centro germinal.

Las células dendríticas son singulares por su capacidad para llevar a cabo **macropinocitosis**, un proceso en el cual grandes cantidades de líquido extracelular se captan en una vesícula intracelular. Esta es una manera en la cual estas células pueden captar diversos antígenos de su entorno.

MAdCAM-1 es la molécula 1 de adherencia celular de mucosas o adresina de mucosas que es reconocida por las proteínas de superficie de los linfocitos L-selectina y VLA-4, lo que permite la conducción específica de linfocitos hacia tejidos de mucosas.

Maduración de la afinidad se refiere al incremento de la afinidad por el antígeno específico de los anticuerpos producidos durante la evolución de una respuesta inmunitaria humoral. Es en particular notoria en inmunizaciones secundarias y subsiguientes.

MALT: véase **tejido linfoide relacionado con las mucosas**.

MASP-1 y **MASP-2** son proteasas de serina de la vía de la lectina de activación del complemento; se unen a lectina fijadora de manosa y dividen C4.

El término **mastocitosis** indica una producción excesiva de células cebadas.

MBL: véase **lectina fijadora de manosa**.

Los **mecanismos efectores** son los procesos en los cuales los agentes patógenos son destruidos y eliminados del cuerpo. En las respuestas inmunitarias innata y adaptativa se utilizan la mayoría de los mismos mecanismos efectores para eliminar agentes patógenos.

La **médula ósea** es el sitio donde se generan todos los elementos celulares de la sangre, entre ellos los eritrocitos, los monocitos, los leucocitos polimorfonucleares y las plaquetas. La médula ósea también es el sitio de desarrollo de células B en los mamíferos y la fuente de células primordiales que generan células T en el momento de la migración hacia el timo. Así, el trasplante de médula ósea puede restituir todos los elementos celulares de la sangre, incluso las células necesarias para la inmunidad adaptativa.

La **médula** por lo general es el punto central o colector de un órgano. La médula del timo es el área central de cada lóbulo tímico, con un alto contenido de células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea y las células de un epitelio medular distintivo. La médula del ganglio linfático es un sitio de concentración de macrófagos y células plasmáticas por medio del cual la linfa fluye en su trayectoria hacia los linfáticos eferentes.

Memoria inmunitaria es la capacidad del sistema inmunitario para responder con mayor rapidez y eficiencia ante un segundo encuentro con un antígeno. La memoria inmunitaria es específica para un antígeno particular, y es de larga duración.

MHC; moléculas del MHC de clase I; moléculas del MHC de clase II: véase **complejo principal de histocompatibilidad**.

Las moléculas del **MHC de clase IB** codificadas dentro del MHC no son tan polimórficas como las moléculas del MHC de las clases I y II, y presentan un grupo restringido de antígenos.

La **miastenia grave** es una enfermedad autoinmunitaria en la cual anticuerpos contra los receptores de acetilcolina de las células de músculo estriado causan un bloqueo en las uniones neuromusculares, lo que provoca debilidad progresiva y finalmente la muerte.

El **micofenolato** es un inhibidor de la síntesis de monofosfatasa de guanosina, y actúa como un inmunosupresor citotóxico. Actúa al matar células que se dividen con rapidez, incluso linfocitos que proliferan en respuesta a antígenos.

La **microautofagia** es la internalización continua del citosol al sistema vesicular.

La cadena ligera de las proteínas del MHC de clase I se llama **microglobulina β_2**. Se une de manera no covalente a la cadena pesada o α.

Las **micromatrices de DNA** se crean al colocar un DNA diferente sobre una pequeña parte de un microchip y se usan para evaluar la expresión de RNA en células normales o malignas.

Los **microorganismos** son entidades microscópicas, unicelulares salvo por algunos hongos, que incluyen a las bacterias, a las levaduras, a los protozoarios y a ciertos hongos. Todos estos grupos contienen algunos microorganismos que causan enfermedades en los seres humanos.

Los organismos microscópicos que normalmente viven en simbiosis con su hospedador sin causarle daño se conocen como **microorganismos comensales**. Muchos de éstos confieren algún beneficio positivo a su hospedador.

La **microscopia fluorescente confocal** produce imágenes ópticas a resolución muy alta al tener dos orígenes de luz fluorescente que sólo se unen en un plano de un corte más grueso.

Pueden usarse anticuerpos específicos para revelar estructuras ultramicroscópicas en células mediante la técnica de **microscopia inmunoelectrónica**. Partículas de oro de diferente tamaño se enlazan a anticuerpos contra proteínas de la estructura y se detectan como partículas de oro unidas por medio de microscopia electrónica.

El linaje **mieloide** de células sanguíneas incluye a todos los leucocitos, excepto los linfocitos.

El **mieloma múltiple** es un tumor de células plasmáticas, que casi siempre se detecta por vez primera como focos múltiples en la médula ósea. Las células de mieloma producen una inmunoglobulina monoclonal, llamada proteína de mieloma, que es detectable en el plasma de los pacientes.

mIg: véase **inmunoglobulina de membrana**.

MIIC: véase **compartimiento del MHC de clase II**.

Los **mitógenos de célula B** son sustancias que hacen que las células B proliferen.

La **modulación inmunitaria** es el intento deliberado de cambiar la evolución de una respuesta inmunológica, por ejemplo, al alterar el sesgo hacia el predominio de T_H1 o de T_H2.

La **molécula de adherencia de célula del síndrome de Down (Dscam)** es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas, que en los insectos se cree que opsoniza bacterias invasoras y ayuda a su captación por los fagocitos. Puede sintetizarse en múltiples formas como resultado de corte y empalme alternativo.

Las moléculas coestimuladoras de célula T mayores son las **moléculas B7, B7.1** (CD80) y **B7.2** (CD86). Son miembros estrechamente relacionados de la superfamilia de genes de inmunoglobulinas y ambas se unen a la molécula CD28 ubicada sobre las células T. Se expresan de manera diferencial sobre diversos tipos de células presentadoras de antígenos. El término **moléculas B7** se usa para referirse tanto a B7.1 como a B7.2.

Las **moléculas de adherencia celular** median la unión de una célula a otra o a proteínas de matriz extracelular. Las integrinas, las selectinas, los miembros de la superfamilia de genes de inmunoglobulina (p. ej., ICAM-1), y CD44 y proteínas relacionadas, son moléculas de adherencia celular importantes en la operación del sistema inmunitario.

Moléculas de adherencia intercelular: véase **ICAM**.

Moléculas del MHC es el nombre general que se da a las glucoproteínas muy polimórficas codificadas por genes del MHC de las clases I y II, que participan en la presentación de antígenos peptídicos a células T. También se conocen como antígenos de histocompatibilidad.

Las **moléculas MIC** son moléculas parecidas al MHC de clase I que se expresan en el intestino en situaciones de estrés y están codificadas dentro de la región de clase I del MHC de seres humanos. No se encuentran en ratones.

Los **monocitos** son leucocitos que tienen un núcleo en forma de frijol; son precursores de los macrófagos.

Algunos anticuerpos reconocen todas las formas alélicas de una molécula polimórfica, como una proteína del MHC de clase I; por lo tanto, se dice que estos anticuerpos reconocen un epítopo **monomórfico.**

La **mononucleosis infecciosa**, o fiebre glandular, es la forma común de infección por el virus de Epstein-Barr. Consta de fiebre, malestar general e hinchazón de ganglios linfáticos.

Un **motivo de secuencia** es un patrón de nucleótidos o aminoácidos compartido por diferentes genes o proteínas que a menudo tienen funciones relacionadas. Los motivos de secuencia observados en péptidos que se unen a una glucoproteína particular del MHC se basan en los requerimientos de aminoácidos particulares para lograr unión a esa molécula del MHC.

Los receptores de antígeno de célula T y los de célula B se relacionan con moléculas de señalización transmembrana que tienen **motivos de activación (basados en tirosina) de inmunorreceptores (ITAM)** en sus dominios citoplásmicos. Estos motivos son sitios de fosforilación de tirosina y de asociación con tirosincinasas y otras proteínas de unión a fosfotirosina que participan en la señalización intracelular. Los **motivos de inhibición (basados en tirosina) de inmunorreceptores (ITIM)** son elementos relacionados que se encuentran en otros receptores que inhiben la activación celular; estos motivos reclutan fosfatasas en la vía de señalización, que eliminan grupos fosfato añadidos por tirosincinasas.

Las **mucinas** son proteínas de superficie celular muy glucosiladas. Las moléculas parecidas a mucina se unen a L-selectina en la conducción de los linfocitos.

Muerte celular inducida por activación es el proceso normal mediante el cual todas las respuestas inmunitarias terminan en la muerte de casi todas las células que muestran respuesta, lo que deja sólo un pequeño número de células de memoria en reposo.

Muerte celular programada: véase **apoptosis.**

La **Mx** es una proteína inducible por interferón necesaria para la resistencia celular a la replicación del virus de la gripe.

Necrosis es la muerte de células o tejidos provocada por una lesión química o física, en contraposición con la apoptosis, que es una forma biológicamente programada de muerte celular. La necrosis deja extensos restos celulares que necesitan ser eliminados por los fagocitos, a diferencia de la apoptosis.

La **necrosis por caseificación** se observa en el centro de granulomas grandes, como los granulomas en la tuberculosis. El término proviene del aspecto caseoso de color blanco del área necrótica central.

Los anticuerpos que pueden inhibir la virulencia de un virus o la toxicidad de una molécula de toxina se dice que las **neutralizan**. Tales estructuras se conocen como **anticuerpos neutralizantes** y el proceso de desactivación como **neutralización**.

Los **neutrófilos**, también conocidos como **leucocitos neutrofílicos polimorfonucleares,** son la principal clase de leucocitos presentes en la sangre periférica de los seres humanos. Tienen un núcleo multilobulado y gránulos neutrofílicos. Los neutrófilos son fagocitos y tienen una función importante en el ingreso a tejidos infectados, en la fagocitosis y en la eliminación de agentes patógenos extracelulares.

La **neutropenia** describe la situación en la cual hay menos neutrófilos en la sangre que lo normal.

La **neutropenia cíclica** es una enfermedad que se hereda de modo dominante, en la cual el número de neutrófilos fluctúa desde casi normal hasta muy bajo o nulo, con un ciclo aproximado de 21 días.

En la **neutropenia congénita grave** que puede heredarse como un rasgo dominante o recesivo, el recuento de neutrófilos es en extremo bajo de manera persistente.

NFAT: véase **factor nuclear de células T activadas.**

El factor de transcripción llamado **NFκB** está formado por dos cadenas, cada una de 50 y 65 kD. En ausencia de estimulación celular se encuentra en el citosol, donde está unido a una tercera cadena llamada IκB, que es un inhibidor de la transcripción de NFκB. Es uno de los factores de transcripción activados por estimulación de receptores de tipo Toll.

NOD1 y **NOD2** son proteínas intracelulares que se unen a componentes microbianos y activan la vía del NKκB, lo que inicia respuestas inflamatorias.

Las secuencias de señal de recombinación (RSS) que flanquean segmentos génicos constan de un heptámero de siete nucleótidos y un **nonámero** de nueve nucleótidos de secuencia conservada, separados por 12 o 23 nucleótidos. Las RSS forman la diana para la recombinasa específica de sitio que une los segmentos génicos en el reordenamiento de genes de receptor de antígeno.

Los **nucleótidos N** se insertan en las uniones entre los segmentos génicos de las regiones V de la cadena pesada del receptor de célula T y de inmunoglobulina. Estas regiones N no están codificadas en uno u otro segmento génico, sino que son insertadas por la enzima desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT). Incrementan de manera notoria la diversidad de estos receptores.

Los **nucleótidos P** son moléculas que se encuentran en las uniones entre los segmentos génicos de los genes reordenados de la región V de los receptores de antígeno. Son una repetición inversa de la secuencia localizada al final del segmento génico adyacente; se generan a partir de una horquilla intermedia durante la recombinación y, por ende, se llaman nucleótidos palindrómicos o P.

La mutación del gen ***nude*** de ratones produce falta de pelo y formación defectuosa del estroma del timo, de modo que los ratones desnudos que son homocigotos para esta mutación, carecen de células T maduras.

Cuando hay daño de un ojo, suele haber una respuesta autoinmunitaria que daña el otro ojo, un síndrome conocido como **oftalmía simpática.**

Los **oncogenes** son genes involucrados en la regulación del crecimiento celular. Cuando tienen una estructura defectuosa o se expresan de manera inadecuada, pueden hacer que las células crezcan de forma continua y creen un tumor.

La **opsonización** es la alteración de la superficie de un agente patógeno u otra partícula de modo que pueda ser ingerida por macrófagos. Los anticuerpos y el complemento opsonizan bacterias extracelulares para su destrucción por neutrófilos y macrófagos.

Órgano linfoide secundario: véase **órgano linfoide periférico.**

Los **órganos** y los **tejidos linfoides periféricos** son los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides relacionados con las mucosas, en los cuales se inducen respuestas inmunitarias, en contraposición con los órganos linfoides centrales donde se desarrollan los linfocitos. También se llaman **órganos** y **tejidos linfoides secundarios.**

Los **órganos linfoides** son tejidos organizados que se caracterizan por grandes cantidades de linfocitos que interactúan con un estroma no linfoide. Los órganos linfoides centrales o primarios, donde se generan linfocitos, son el timo y la médula ósea. Los principales órganos linfoides periféricos, en los cuales se inician respuestas inmunitarias adaptativas, son los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides relacionados con las mucosas, como las amígdalas y las placas de Peyer.

Los **órganos linfoides centrales** son sitios de desarrollo de linfocitos, los cuales en los seres humanos son la médula ósea y el timo. Los linfocitos B se desarrollan en la médula ósea, mientras que los linfocitos T lo hacen dentro del timo a partir de progenitores derivados de la médula ósea. A veces también se conocen como los órganos linfoides primarios.

Órganos linfoides primarios: véase **órganos linfoides centrales.**

PAMP: véase **patrones moleculares invariables relacionados con agentes patógenos.**

PAPA: véase **artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné.**

Los **parásitos** son organismos que obtienen sustento de un hospedador vivo. En la práctica médica el término se restringe a gusanos y protozoarios, el tema de estudio de la parasitología.

Patogénesis se refiere al origen o la causa de la patología de una enfermedad.

La **patología** es el estudio científico de la enfermedad. El término patología se usa para describir daño detectable de tejidos.

Los **patrones moleculares invariables relacionados con agentes patógenos (PAMP)** describen las moléculas relacionadas con grupos de agentes patógenos y que son reconocidas por células del sistema inmunitario innato.

PD-1 es un receptor ubicado sobre las células T que cuando se une a sus ligandos, **PD-L1** y **PD-L2,** inhibe la señalización desde el receptor de antígeno.

El **pecado antigénico original** describe la tendencia de los seres humanos a establecer respuestas de anticuerpo contra los epítopos compartidos entre la primera cepa de un virus encontrado y virus relacionados subsiguientes, mientras que ignoran otros epítopos muy inmunogénicos en el segundo virus y en virus subsiguientes.

La molécula de adherencia celular **PECAM (CD31)** se encuentra tanto en los linfocitos como en las uniones de célula endotelial. Se cree que las interacciones CD31-CD31 les permiten a los leucocitos abandonar los vasos sanguíneos y entrar a los tejidos.

El **pénfigo vulgar** es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por formación grave de ampollas en la piel y en las mucosas.

Las **pentraxinas** son una familia de proteínas de fase aguda formadas por cinco subunidades idénticas, a las cuales pertenecen la proteína C reactiva y la proteína amiloide sérica.

El **péptido de cadena invariable relacionado con clase II (CLIP)** es un péptido de longitud variable dividido de la cadena invariable (Ii) por proteasas. Permanece asociado con la molécula del MHC de clase II en una forma inestable hasta que es eliminado por la proteína HLA-DM.

La **perforina** es una proteína que puede polimerizarse para formar los poros de membrana que son una parte importante del mecanismo de muerte en la citotoxicidad mediada por células. La perforina es producida por células T citotóxicas así como por linfocitos NK, y se almacena en gránulos que la célula libera cuando entra en contacto con una célula diana específica.

El **periodo asintomático** de la infección por VIH es la fase, que puede durar muchos años, en que la infección se mantiene en un estado de latencia parcial y no ocurren síntomas.

Un **pirógeno exógeno** es cualquier sustancia que se origina fuera del cuerpo capaz de inducir fiebre, como el lipopolisacárido bacteriano LPS. *cfr*. **pirógeno endógeno**.

Las citocinas que pueden inducir un aumento de la temperatura corporal se llaman **pirógenos endógenos**, en contraposición con los pirógenos exógenos, como las endotoxinas de bacterias gramnegativas, que inducen fiebre al inducir la síntesis y la liberación de pirógenos endógenos.

Las **placas de Peyer** son órganos linfoides organizados a lo largo del intestino delgado, en especial el íleon. Contienen folículos linfoides y áreas de células T.

Las **plaquetas** son pequeños fragmentos de células que se encuentran en la sangre y que son cruciales para su coagulación. Se forman a partir de megacariocitos.

El **plasma** es el componente líquido de la sangre, que contiene agua, electrólitos y las proteínas plasmáticas.

Un **plasmablasto** es una célula B ubicada en un ganglio linfático, que ya muestra algunas características de una célula plasmática.

PMN: véase **leucocitos polimorfonucleares**.

En la enfermedad **poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)**, hay pérdida de la tolerancia a antígenos propios debido a una alteración de la selección negativa en el timo. Esto se debe a defectos del gen *AIRE*, que codifica una proteína reguladora de la transcripción que permite que muchos antígenos propios se expresen en células epiteliales del timo. Esta enfermedad también se llama síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1.

Algunos anticuerpos muestran **poliespecificidad**, la capacidad para unirse a muchos antígenos diferentes. Esto también se conoce como **polirreactividad**.

El complejo principal de histocompatibilidad es tanto **poligénico**, al contener varias proteínas que codifican loci de función idéntica, como polimórfico, al tener múltiples alelos en cada locus.

El receptor **poli-Ig (receptor de inmunoglobulina polimérica)** se une a inmunoglobulinas poliméricas (en especial a IgA) en la membrana basolateral de los epitelios, y las transporta a través de la célula, donde se liberan de la superficie apical. Esta transcitosis transfiere IgA de su sitio de síntesis a su sitio de acción en superficies epiteliales.

Polimorfismo literalmente significa que existe en muchas formas diferentes. El polimorfismo genético es la variabilidad en un locus en el cual todas las variantes ocurren a una frecuencia de más de 1%. El complejo principal de histocompatibilidad es la agrupación de genes más **polimórfica** conocida en los seres humanos.

Los **polimorfismos de nucleótido único (SNP)** son posiciones en el genoma que difieren por una sola base entre los individuos.

La **prednisona** es un esteroide sintético con potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, usado en el tratamiento de rechazo agudo de injerto, de enfermedades autoinmunitarias y de tumores linfoides.

La **preparación** de linfocitos indiferenciados específicos de antígeno ocurre cuando se les presenta un antígeno en una forma inmunógena; las células preparadas se diferenciarán en células efectoras armadas o en células de memoria que pueden reaccionar en una segunda respuesta inmunitaria y en respuestas inmunitarias subsiguientes.

Las proteínas extracelulares captadas por células dendríticas pueden originar péptidos presentados por moléculas del MHC de clase I mediante el fenómeno de **presentación cruzada**. Esto permite que los antígenos de fuentes extracelulares sean presentados por moléculas del MHC de clase I y activen células T CD8.

Presentación de antígenos describe el despliegue de antígenos como fragmentos peptídicos unidos a moléculas del MHC sobre la superficie de una célula. Las células T reconocen los antígenos cuando son presentados de esta manera.

El **primordio tímico** es el tejido a partir del cual se desarrolla el estroma del timo durante la embriogénesis.

El **procesamiento de antígeno** es la degradación de proteínas a péptidos que pueden unirse a moléculas del MHC para su presentación a las células T. Todos los antígenos proteínicos deben procesarse hasta formar péptidos antes de que puedan ser presentados por moléculas del MHC.

Los **productos ribosómicos defectuosos (DRiP)** son péptidos traducidos a partir de intrones en mRNA cortados y empalmados de manera inapropiada, traducciones de desplazamientos del marco de lectura y proteínas plegadas de modo inapropiado, que son reconocidos y marcados por la ubiquitina para su degradación rápida por el proteasoma.

Las **proenzimas** son formas inactivas de enzimas, a menudo proteasas, que deben modificarse de alguna manera, por ejemplo, mediante división selectiva de la cadena proteínica, antes de que puedan activarse.

El **progenitor linfoide temprano (ELP)** es una célula de la médula ósea que puede originar tanto al progenitor linfoide común como a los precursores de célula T que migran desde la médula ósea hasta el timo.

El **progenitor mieloide común** es el precursor de los macrófagos, los granulocitos, las células cebadas y las células dendríticas del sistema inmunitario innato, y de los megacariocitos y los eritrocitos.

Los **progenitores linfoides comunes (CLP)** son células primordiales que originan todos los linfocitos. Derivan de células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales.

Properdina: véase **factor P.**

Las **prostaglandinas**, al igual que los leucotrienos, son productos lipídicos del metabolismo del ácido araquidónico que tienen diversos efectos sobre diferentes tejidos, incluso actividades como mediadores inflamatorios.

La **proteasa vírica** del virus de la inmunodeficiencia humana divide los productos poliproteínicos largos de los genes víricos en proteínas individuales.

Las proteínas citosólicas se degradan por medio de una gran proteasa catalítica, formada por múltiples subunidades, llamada **proteasoma**. Se cree que los péptidos que son presentados por moléculas del MHC de clase I se generan por la acción de los proteasomas, y dos subunidades inducibles por interferón de algunos proteasomas se codifican en el MHC.

La **protectina (CD59)** es una proteína de superficie celular que protege a las células hospedadoras contra daño por complemento. Inhibe la formación del complejo de ataque de membrana al evitar la unión de C8 y de C9 al complejo C5b67.

La **proteína A** es un componente de la membrana de *Staphylococcus aureus* que se une a la región Fc de la IgG, y se cree que protege a las bacterias contra anticuerpos IgG, al inhibir sus interacciones con miembros del complemento y receptores Fc. Es útil para purificar anticuerpos IgG.

Los eosinófilos pueden ser activados para liberar su **proteína básica mayor**, que después puede actuar sobre células cebadas para causar su desgranulación, con la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios.

La **proteína C reactiva** es una proteína de fase aguda que se une a la fosfocolina, que es un constituyente del polisacárido C de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. Muchas otras bacterias también tienen fosfocolina de superficie, de manera que la proteína C reactiva puede unirse a muchas bacterias diferentes y opsonizarlas para su captación por fagocitos. La proteína C reactiva no se une a los tejidos de los mamíferos.

Proteína coestimuladora inducible: véase **ICOS.**

Una molécula de lipopolisacárido (LPS) bacteriano tiene que unirse a la **proteína de unión a LPS (LBP)** antes de que pueda interactuar con CD14, una proteína de unión a LPS:LBP presente sobre células como los macrófagos.

La **proteína de unión C4b (C4BP)** puede desactivar la convertasa de C3 de la vía clásica si se forma sobre células hospedadoras, al desplazar C2b desde el complejo de C4bC2b. Se une a C4b fijo a células del hospedador, pero no puede unirse a C4b fijo a agentes patógenos. Esto se debe a que tiene un segundo sitio de unión específico para ácido siálico, un azúcar terminal ubicado sobre superficies celulares de vertebrados, pero no sobre agentes patógenos.

Las **proteínas activadoras de GTPasa (GAP)** son moléculas reguladoras que aceleran la actividad de GTPasa intrínseca de proteínas G y, de esta manera, facilitan su conversión del estado activo (unido a GTP) al inactivo (unido a GDP).

Las **proteínas adaptadoras** son proteínas no enzimáticas que forman enlaces físicos entre miembros de una vía de señalización, en particular entre un receptor y otras proteínas de señalización. Sirven para reclutar miembros de la vía de señalización en complejos proteínicos funcionales.

Las **proteínas de andamiaje** son proteínas de tipo adaptador con múltiples sitios de unión que juntan proteínas específicas en un complejo de señalización funcional.

Las **proteínas de fase aguda** se presentan en la sangre poco después del inicio de una infección. Éstas participan en las fases tempranas de la defensa del hospedador contra infecciones. Un ejemplo es la lectina fijadora de manosa.

Las **proteínas de mieloma** son inmunoglobulinas secretadas por tumores de mieloma, localizadas en el plasma del paciente.

Las **proteínas G** son polipéptidos intracelulares que se unen a GTP y lo convierten en GDP en el proceso de transducción celular de señales. Hay dos clases: las proteínas G relacionadas con receptor heterotrimérico (subunidades α, β y γ), y las proteínas G pequeñas, como Ras y Raf, que actúan torrente abajo de muchos acontecimientos de señalización transmembrana.

Las **proteínas G pequeñas** son elementos monoméricos como Ras, que actúan como moléculas de señalización intracelular torrente abajo de muchos eventos de señalización transmembrana. En su forma activa se unen a GTP, al cual hidrolizan y transforman en GDP, haciéndose inactivas.

Las **proteínas portadoras de tioéster (TEP)** son homólogos del componente del complemento C3 que se encuentran en los insectos y se cree que tienen cierta función en la inmunidad innata.

Las **proteínas relacionadas con fibrinógeno (FREP)** son miembros de la superfamilia de inmunoglobulina que al parecer participan en la inmunidad innata en el caracol de agua dulce *Biomphalaria glabrata*.

Las **proteínas surfactantes A** y **D (SP-A y SP-D)** son proteínas de fase aguda que ayudan a proteger las superficies epiteliales de los pulmones contra infecciones.

La **proteincinasa C (PKC)** es una familia de cinasas de serina/treonina que son activadas por diacilglicerol y calcio como resultado de la señalización proveniente de numerosos receptores diferentes.

Una **proteincinasa de tirosina** es una enzima que fosforila de manera específica residuos tirosina en proteínas. Son cruciales en la activación de células T y de células B. Las cinasas cruciales para la activación de células B son Blk, Fyn, Lyn y Syk. Las tirosincinasas fundamentales para la activación de células T se llaman Lck, Fyn y ZAP-70.

Las **proteincinasas** añaden grupos fosfato a proteínas y las **proteinfosfatasas** eliminan dichos grupos. Las enzimas que añaden grupos fosfato a residuos de tirosina se llaman **proteincinasas de tirosina**. Estas enzimas tienen funciones cruciales en la transducción de señales y en la regulación del crecimiento celular. Su actividad está regulada por un segundo grupo de moléculas llamadas **proteinfosfatasas de tirosina** que eliminan el fosfato de los residuos tirosina. Las proteincinasas que añaden grupos fosfato a residuos de serina o de treonina se conocen como **proteincinasas de serina/treonina**.

Las **proteincinasas de serina/treonina** son enzimas que fosforilan proteínas sobre residuos de serina o de treonina.

Los **protooncogenes** son genes celulares que regulan el control del crecimiento. Cuando experimentan una mutación o se expresan de manera aberrante, pueden contribuir con la transformación maligna de células, lo que produce cáncer. *cfr*. **oncogenes.**

Un **provirus** es la forma DNA de un retrovirus cuando se integra al genoma de la célula hospedadora, donde puede permanecer inactivo en términos de transcripción durante periodos prolongados.

La **prueba de Coombs** es un ensayo para detectar anticuerpos unidos a eritrocitos. Aquellos que están cubiertos con anticuerpos se aglutinan si quedan expuestos a un anticuerpo antiinmunoglobulina. La prueba de Coombs es importante para detectar los anticuerpos no aglutinantes contra eritrocitos, producidos por incompatibilidad Rh durante el embarazo.

En la **prueba de Coombs directa** se usa antiinmunoglobulina para aglutinar eritrocitos y así detectar si están cubiertos con anticuerpos *in vivo* debido a autoinmunidad o respuestas inmunitarias antifetales maternas (véase **prueba de Coombs; prueba de Coombs indirecta**).

La **prueba de Coombs indirecta** es una variación de la prueba directa, en la cual un suero desconocido es objeto de pruebas para buscar anticuerpos contra eritrocitos normales al mezclar primero ambos y luego eliminar por lavado el suero de los eritrocitos y hacerlos reaccionar con anticuerpo antiinmunoglobulina. Si el anticuerpo en el suero desconocido se une a los eritrocitos, la antiinmunoglobulina los aglutinará.

La **prueba de inmunoadsorbente ligada a enzimas (ELISA)** es una valoración serológica en la cual se detectan antígenos o anticuerpos unidos por medio de enzimas enlazadas que convierten un sustrato incoloro en un producto coloreado. La ELISA se utiliza ampliamente en las áreas de biología, medicina e inmunología.

La **prueba de la tuberculina** es un análisis clínico en el cual se inyecta por vía subcutánea un derivado proteínico purificado (PPD) de *Mycobacterium tuberculosis,* el agente causal de la tuberculosis. El PPD desencadena una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío en individuos que han tenido tuberculosis o que han sido inmunizados contra la misma.

Las **pruebas de compatibilidad cruzada** se usan en la tipificación de sangre y en la práctica de pruebas de histocompatibilidad para determinar si el donador y el receptor tienen anticuerpos contra sus células, que podrían interferir con la transfusión o el injerto exitosos.

P-selectina: véase **selectinas.**

p-SMAC: véase **complejo de adherencia supramolecular.**

pTα: véase **receptor de célula pre-T.**

El **PTB** (dominio de unión a fosfotirosina) es un dominio proteínico que se une a residuos de tirosina fosforilados. Se encuentra en muchas proteínas que participan en las vías de señalización intracelular.

El **pulmón del granjero** es una enfermedad de hipersensibilidad causada por la interacción de anticuerpos IgG con grandes cantidades de un alergeno inhalado que se encuentra en la pared alveolar de los pulmones, lo que causa inflamación de dicha pared y altera el intercambio de gases.

Las áreas separadas de tejido linfoide en el bazo se conocen como **pulpa blanca.**

El área no linfoide del bazo en la cual se desintegran los eritrocitos se llama la **pulpa roja.**

En la enfermedad **púrpura trombocitopénica autoinmunitaria**, se producen anticuerpos contra las plaquetas de un paciente. La unión de anticuerpos a plaquetas hace que éstas sean captadas por células con receptores Fc y receptores de complemento, lo que origina disminución del recuento plaquetario que provoca púrpura (sangrado).

El **pus** es la mezcla de restos celulares y neutrófilos muertos, presente en heridas y abscesos infectados por bacterias encapsuladas extracelulares.

Las **quimeras de médula ósea por radiación** son ratones que han recibido radiación intensa y que luego se han reconstituido con células de médula ósea de una cepa diferente de ratón, de modo que los linfocitos difieren desde el punto de vista genético del ambiente en el cual se desarrollan. Esos ratones quiméricos han tenido importancia en el estudio del desarrollo de linfocitos.

Un ratón con **quimerismo de médula ósea** se forma al transferir médula ósea desde un ratón a un ratón receptor radiado, de modo que todos los linfocitos y las células sanguíneas son del origen genético del donador. Las quimeras de médula ósea han sido cruciales para elucidar el desarrollo de linfocitos y otras células sanguíneas.

Quimiocina de célula B (BLC): véase **CXCL13.**

Las **quimiocinas** son proteínas quimioatrayentes pequeñas que estimulan la migración y la activación de las células, en especial de las células fagocíticas y de los linfocitos. Tienen una participación fundamental en las respuestas inflamatorias. Las quimiocinas y sus receptores se enlistan en el apéndice IV.

La interacción antígeno-anticuerpo puede estudiarse mediante **radioinmunoanálisis (RIA),** en el cual el antígeno o el anticuerpo se marcan con radiactividad. Un antígeno o un anticuerpo no marcado se fija a un soporte sólido, como una superficie de plástico, y la fracción del anticuerpo o del antígeno marcado retenido sobre la superficie se determina para medir la unión.

Los genes activadores de la recombinación ***RAG-1*** y ***RAG-2*** codifican las recombinasas **RAG-1** y **RAG-2,** esenciales para el reordenamiento de genes de inmunoglobulina y de receptor de célula T. Los ratones que carecen de alguno de estos genes no pueden formar receptores y en consecuencia carecen de linfocitos.

La **rapamicina**, o sirolimús, es un inmunosupresor que bloquea la acción de las citocinas.

Las proteínas **Ras** son una familia de proteínas G pequeñas con funciones importantes en las vías de señalización intracelular, incluso en las de receptores de antígeno de linfocitos.

Una **reacción alérgica** es una respuesta a antígenos ambientales inocuos, o alergenos, debida a anticuerpos o células T cebadas preexistentes. Hay varios mecanismos que fundamentan las reacciones alérgicas, pero el más frecuente es la unión de un alergeno a IgE unida a células cebadas, lo cual provoca que la célula libere histamina y otras moléculas con actividad biológica, causales de los síntomas de asma, de la fiebre del heno o de otras reacciones alérgicas frecuentes.

Una **reacción cruzada** es la unión de un anticuerpo o de una célula T a un antígeno no usado para liberar dicho anticuerpo.

La **reacción de Arthus** es una reacción cutánea en la cual el antígeno se inyecta en la dermis y reacciona con anticuerpos IgG en los espacios extracelulares; activa el complemento y las células fagocíticas para producir una respuesta inflamatoria local.

En las reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo I, la **reacción de fase tardía** ocurre algunas horas después del encuentro inicial con el antígeno. Es resistente a tratamiento con antihistamínicos.

Una **reacción de hipersensibilidad de contacto** es una forma de hipersensibilidad de tipo tardío en la cual las células T muestran respuesta a antígenos que se han introducido por contacto con la piel.

Cuando se inyectan pequeñas cantidades de alergeno en la dermis de un individuo alérgico, se observa una **reacción de pápula y eritema**. Ésta consta de un área tumefacta de piel que contiene líquido y una reacción circular pruriginosa y eritematosa en diseminación.

La **reacción de precipitina** fue la primera técnica cuantitativa para medir la producción de anticuerpos, cuya concentración se determina a partir de la cantidad de precipitado obtenido con una cantidad fija de antígeno. La reacción de precipitina también puede usarse para definir la valencia de antígeno y zonas de exceso de anticuerpo o de antígeno en mezclas de estas dos moléculas.

En la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** se usa una temperatura alta y polimerasas de DNA termoestables para replicar secuencias de DNA, lo que produce miles de copias de las secuencias replicadas.

La **reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR)** se usa para amplificar secuencias de RNA. La enzima transcriptasa inversa se usa para convertir una secuencia de RNA en una secuencia de cDNA, que después se amplifica por medio de la PCR.

En el contexto de alergia, la **reacción inmediata** o **reacción de hipersensibilidad** inmediata es aquella que ocurre segundos después del encuentro con un antígeno. *cfr*. **reacción de fase tardía; hipersensibilidad de tipo tardío**.

Cuando linfocitos de dos individuos no emparentados se cultivan juntos, las células T proliferan en respuesta a las moléculas del MHC alogénicas sobre las células del otro donador. Esta **reacción linfocítica mixta (MLR)** se usa para efectuar pruebas de histocompatibilidad.

Las respuestas inmunitarias a antígenos inocuos que provocan reacciones sintomáticas en el momento de la exposición repetida al antígeno se llaman **reacciones de hipersensibilidad**, que pueden causar **enfermedades de hipersensibilidad** si ocurren repetidas veces. Este estado de reactividad aumentada a un antígeno se llama **hipersensibilidad**. Las reacciones de este tipo se clasifican de acuerdo a su mecanismo: las reacciones de hipersensibilidad de tipo I involucran la activación de anticuerpos IgE de células cebadas; las de tipo II involucran anticuerpos IgG contra antígenos de superficie celular o de matriz; las de tipo III comprenden complejos antígeno:anticuerpo, y las reacciones de tipo IV están mediadas por las células T.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican según el mecanismo: las **reacciones de hipersensibilidad de tipo I** involucran la activación de células cebadas por anticuerpo IgE; las **reacciones de hipersensibilidad de tipo II** implican anticuerpos IgG contra antígenos de superficie celular o de matriz; las **reacciones de hipersensibilidad de tipo III** comprenden complejos antígeno:anticuerpo y las **reacciones de hipersensibilidad de tipo IV** están mediadas por células T.

En cualquier situación en la cual se trasplantan células o tejidos, éstos provienen de un donador y se colocan en un **receptor** u hospedador.

El **receptor de antígeno de célula B**, o **receptor de célula B (BCR)**, es el receptor de superficie localizado sobre células B específicas de antígeno. Está compuesto de una molécula de inmunoglobulina transmembrana relacionada con las cadenas Igα e Igβ invariables en un complejo no covalente.

Receptor de antígeno de célula T: véase **receptor de célula T**.

El receptor para el fragmento C5a del complemento, el **receptor de C5a**, es un receptor con siete dominios transmembrana que se acopla a una proteína G heterotrimérica. Receptores similares se unen a **C3a** y a **C4a**.

La expresión del **receptor de célula pre-B,** o **complejo receptor de célula pre-B**, es un evento crucial en el desarrollo de células B. La formación de este receptor, que es un complejo de al menos cinco proteínas (incluso una cadena pesada de inmunoglobulina), hace que la célula pre-B entre al ciclo celular, desactive los genes *RAG*, degrade las proteínas RAG y se expanda mediante varias divisiones celulares. Después la señal cesa, la célula pre-B está lista para reordenar sus cadenas ligeras.

En el desarrollo de células T, las cadenas TCRβ expresadas por timocitos CD44$^{\text{bajo}}$CD25^{+} se aparean con una cadena α sustituta llamada pTα (célula pre-T α) para formar un **receptor de célula pre-T** que sale del retículo endoplásmico por medio del aparato de Golgi como un complejo con las moléculas de CD3.

El **receptor de célula T (TCR)** consta de un heterodímero con enlace disulfuro de las cadenas α y β muy variables expresadas en la membrana celular como un complejo con las cadenas CD3 invariables. Las células T que portan este tipo de receptor a menudo se llaman células T α:β. Un receptor alternativo constituido de cadenas γ y δ variables se expresa con CD3 en un subgrupo de células T. Estos dos receptores se expresan con un homodímero de cadenas ζ con enlace disulfuro, que ejerce la función de señalización intracelular del receptor.

Receptor de célula T α:β: véase **receptor de célula T**.

Un subgrupo de linfocitos porta un **receptor de célula T γ:δ** distinto compuesto de diferentes cadenas de reconocimiento, γ y δ, ensambladas en un heterodímero γ:δ. Las células que portan estos receptores se llama células T γ:δ y los antígenos a los que reconocen y su función todavía no están claros.

El **receptor de manosa de macrófago** se encuentra sobre dichas células y es muy específico para ciertos carbohidratos que contienen manosa que se localizan en la superficie de algunos agentes patógenos, no así sobre células hospedadoras.

La familia de receptores de citocina de **receptor de TNF (TNFR)** incluye algunos que inducen la apoptosis de la célula en la cual se expresan (p. ej., **TNFR-I,** TNF-RII, Fas), mientras que otros provocan la activación (p. ej., CD40, 4-1 BB). Todos ellos emiten señales como proteínas triméricas.

El **receptor Fcε** de alta afinidad **(FcεRI)** sobre la superficie de células cebadas y basófilos se une a la región Fc de IgE libre. Cuando se une un antígeno a esta IgE y forma enlaces cruzados con FcεRI, causa la activación de la célula cebada.

Las células T y las B portan en conjunto sobre su superficie **receptores de antígenos** muy diversos que tienen la capacidad para reconocer una amplia variedad de antígenos. Cada linfocito individual porta receptores de una especificidad de antígeno única.

Los **receptores de citocina** son receptores celulares para citocinas. La unión de la citocina al receptor de citocina induce nuevas actividades en la célula, como crecimiento, diferenciación o muerte. Los receptores de citocina se enlistan en el apéndice III.

Los **receptores de citotoxicidad naturales (NCR)** son receptores activadores que se encuentran sobre los linfocitos NK que reconocen células infectadas y estimulan la muerte celular mediada por dichas células.

Los **receptores de muerte** son receptores de superficie celular cuya ocupación por ligandos extracelulares estimula la apoptosis en la célula que porta el receptor.

Los **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)** son receptores del sistema inmunitario innato que reconocen patrones moleculares comunes presentes en superficies de agentes patógenos.

Los **receptores de señal de dirección** sobre linfocitos son receptores para quimiocinas, citocinas y moléculas de adherencia específicas para tejidos particulares, y que permiten al linfocito entrar a ese tejido. La conducción de un linfocito hacia un tejido particular se conoce como **señal de dirección**.

Los **receptores de tipo Toll (TLR)** son receptores del sistema inmunitario innato localizados sobre macrófagos y células dendríticas, y algunas otras células, que reconocen agentes patógenos y sus productos, p. ej., el lipopolisacárido bacteriano. El reconocimiento estimula las células que portan el receptor para que produzcan citocinas que inician respuestas inmunitarias.

Los **receptores del complemento (CR)** son proteínas de superficie celular ubicadas sobre diversas células que reconocen, y se unen a, proteínas del complemento que se han fijado a un antígeno, como un agente patógeno. Los receptores del complemento localizados sobre fagocitos les permiten identificar agentes patógenos cubiertos con proteínas del complemento, captarlas y destruirlas. Los receptores del complemento son CR1, CR2, CR3, CR4 y el receptor de C1q.

Los **receptores Fc** unen las porciones Fc de las inmunoglobulinas. Hay diferentes receptores Fc para diferentes isotipos: FcγR se une a IgG, por ejemplo, y FcεR se une a IgE.

Los **receptores Fcγ**, incluso **FcγRI, FcγRII,** y **FcγRIII,** son receptores de superficie celular que se unen a la porción Fc de moléculas de IgG. Casi todos los receptores Fcγ sólo se unen a IgG agregada, lo que les permite distinguir entre anticuerpos e IgG libre. Se expresan sobre fagocitos, células B, linfocitos NK y células dendríticas foliculares. Tienen una participación clave en la inmunidad humoral; enlazan la unión de anticuerpos a funciones de células efectoras.

Los **receptores parecidos a inmunoglobulina de linfocitos citolíticos (KIR)** y los **receptores de tipo lectina de linfocitos citolíticos (KLR)** son dos familias grandes de receptores presentes sobre linfocitos NK, que participan en la activación y la inhibición de la actividad asesina de los linfocitos NK. Ambas familias contienen receptores activadores y receptores inhibidores.

Los **receptores recolectores** presentes sobre macrófagos y otras células se unen a muchos ligandos y los eliminan de la sangre. Las células de Kupffer en el hígado son en particular ricas en receptores recolectores.

Los **receptores variables de linfocitos (VLR)** son estructuras que contienen LRR no de inmunoglobulina y proteínas secretadas que expresan las células parecidas a linfocitos de la lamprea. Se generan mediante un proceso de reordenamiento génico somático y quizá sean un medio para generar una respuesta inmunitaria adaptativa.

Rechazo acelerado se refiere al hecho de que cuando un receptor que previamente ha rechazado un injerto vuelve a recibir un injerto de piel proveniente del mismo donador, el segundo injerto se rechaza con mayor rapidez. Esta fue una de las piezas de evidencia que demostró que el rechazo de injerto se debía a una respuesta inmunitaria adaptativa.

El **rechazo agudo** de un injerto de tejido u órgano proveniente de un donador no relacionado desde el punto de vista genético ocurre en el transcurso de 10 a 13 días después del trasplante.

Los injertos de tejidos y de órganos entre individuos distintos desde el punto de vista genético casi siempre desencadenan una respuesta inmunitaria adaptativa que causa **rechazo de injerto**, la destrucción de tejido injertado por linfocitos que lo atacan.

El **rechazo hiperagudo de injerto** es una reacción inmediata causada por anticuerpos naturales preformados que reaccionan contra antígenos en el órgano trasplantado. Los anticuerpos se unen al endotelio y activan la cascada de coagulación de la sangre, lo que provoca tumefacción e isquemia del injerto, y muerte rápida del órgano.

Cuando se colocan injertos de tejido u órgano en un receptor no compatible, experimentan un **rechazo primario**, que es una respuesta inmunitaria por el hospedador contra antígenos extraños en el injerto. *cfr*. **rechazo secundario**.

Cuando el receptor de un primer injerto de tejido u órgano lo ha rechazado, un segundo injerto proveniente del mismo donador es rechazado con mayor rapidez y de modo más vigoroso, lo que se conoce como **rechazo secundario.**

El cambio de clase comprende el proceso de **recombinación de cambio de clase**, en el cual ocurre recombinación entre una región variable reordenada y una secuencia de región constante seleccionada en las llamadas regiones de cambio (S) para producir un gen funcional de inmunoglobulina con una región constante diferente.

Los genes pueden ser alterados por **recombinación homóloga** con copias del gen en el cual se han insertado secuencias erróneas. Cuando estos fragmentos de DNA exógenos se introducen en células, se recombinan de modo selectivo con el gen celular por medio de las regiones restantes de homología de secuencia, lo que sustituye el gen funcional por una copia no funcional.

Durante el desarrollo de linfocitos, los segmentos génicos de receptor experimentan **recombinación somática** para generar exones de región V intactos que codifican la región V de cada cadena de inmunoglobulina y de receptor de célula T. Estos eventos sólo ocurren en células somáticas; los cambios no son hereditarios.

El proceso de **recombinación V(D)J** ocurre de modo exclusivo en los linfocitos de organismos vertebrados y permite la recombinación de diferentes segmentos génicos para formar secuencias codificadoras de cadenas proteínicas completas de inmunoglobulinas y de receptores de célula T.

La enzima que une los segmentos génicos de los receptores de células B y de células T se denomina **recombinasa V(D)J.** Está formada por varias enzimas, pero son más importantes los productos de los genes activadores de recombinación *RAG-1* y *RAG-2,* cuyos productos proteínicos RAG-1 y RAG-2 se expresan en linfocitos en desarrollo y constituyen los únicos componentes específicos de linfoide conocidos de la recombinasa V(D)J.

Los epítopos reconocidos por células B y por células T auxiliares deben estar físicamente enlazados a la célula T auxiliar para activar a la célula B. Esto se llama **reconocimiento enlazado**.

Reconocimiento inmunitario es el término general que se usa para describir la capacidad de las células del sistema inmunitario innato y del adaptativo para reconocer la presencia de una infección.

La **región bisagra** de moléculas de anticuerpo es un dominio flexible que une los brazos Fab al fragmento Fc. La flexibilidad de la región bisagra de las moléculas de IgG y de IgA hace que los brazos Fab adopten una amplia gama de ángulos, lo que permite la unión a epítopos separados por distancias variables entre sí.

Región C: véase **región constante**.

La **región constante (región C)** de una inmunoglobulina o de un receptor de célula T es la parte de la molécula que tiene una secuencia de aminoácidos relativamente constante entre distintas moléculas. En una molécula de anticuerpo, las regiones constantes de cada cadena están compuestas de uno o más **dominios constantes (dominios C)**. La región constante de un anticuerpo determina su función efectora particular. *cfr*. **región variable**.

Cuando ocurre cambio de isotipo, el exón de la región V de la cadena pesada activo experimenta recombinación somática con un gen de la región constante 3′ en una **región de cambio** de DNA. Estas uniones no necesitan ocurrir en el sitios precisos, porque ocurren en ácido desoxirribonucleico intrónico. Por lo tanto, todas las **recombinaciones de cambio** son productivas.

La **región variable (región V)** de una inmunoglobulina o de un receptor de célula T está formada de los dominios amino terminales de las cadenas polipeptídicas que la componen. Éstos se denominan dominios variables (dominios V), y son las partes más cambiantes de la molécula. Contienen los sitios de unión a antígeno.

Las **regiones determinantes de complementariedad (CDR)** de las inmunoglobulinas y de los receptores de célula T son las partes de estas moléculas que determinan su especificidad y hacen contacto con un ligando específico. Las CDR son la parte más variable de la molécula y contribuyen con la diversidad de estas moléculas. Hay tres regiones de ese tipo (**CDR1**, **CDR2** y **CDR3**) en cada dominio V.

Los dominios V de inmunoglobulinas y de receptores de célula T contienen **regiones estructurales** relativamente invariables que proporcionan un andamio de proteínas para las regiones hipervariables que hacen contacto con los antígenos.

Las **regiones hipervariables (HV)** de los dominios V de inmunoglobulina y de receptor de célula T son regiones pequeñas que hacen contacto con el antígeno y difieren en gran medida de un receptor a otro. Se conocen más a menudo como las regiones determinantes de complementariedad. *cfr*. **regiones estructurales.**

Regiones N: véase **nucleótidos N**.

La **regla 12/23** declara que los segmentos génicos de inmunoglobulina o de correceptores de célula T sólo pueden unirse si uno tiene una secuencia de señal de reconocimiento con un espaciador de 12 pares de bases y el otro tiene un espaciador de 23 pares de bases.

La **regulación inmunitaria** es la capacidad del sistema inmunitario para regularse a sí mismo en circunstancias normales, de tal manera que una respuesta inmunitaria no se salga de control y cause daño hístico, reacciones autoinmunitarias o reacciones alérgicas.

La **remodelación de las vías respiratorias** es un engrosamiento de las paredes de dichas vías debido a hiperplasia e hipertrofia de la capa de músculo liso y de las glándulas mucosas, con la aparición final de fibrosis, que ocurre en el asma crónica.

El **reordenamiento génico** es la recombinación de segmentos génicos en los loci de inmunoglobulina y de receptor de célula T para producir una secuencia de región variable funcional.

Cuando los segmentos génicos de receptores de células T y de células B se reacomodan, a menudo forman **reordenamientos no productivos** que no pueden codificar una proteína porque las secuencias codificadoras están en el marco de lectura erróneo.

Cualquier gen de cadena de receptor de linfocito puede reordenarse de dos modos: uno fructífero y otro no productivo. Los **reordenamientos productivos** están en el marco de lectura correcto para la cadena de receptor en cuestión.

El **repertorio de anticuerpos** o repertorio de inmunoglobulinas describe la variedad total de anticuerpos en el organismo de un individuo.

El **repertorio de inmunoglobulinas**, también conocido como el repertorio de anticuerpos, describe la variedad de inmunoglobulinas específicas de antígeno (anticuerpos y receptores de célula B) presente en un individuo.

El **repertorio de receptores de linfocitos** es la totalidad de los receptores de antígenos muy variables transportados por las células B así como por las T.

Las porciones extracelulares de los receptores de tipo Toll están formadas por múltiples motivos de proteína llamados **repeticiones ricas en leucina (LRR)**.

Los fragmentos peptídicos de antígeno se unen a moléculas del MHC de clase I específicas por medio de **residuos de anclaje**, que son residuos del péptido que tiene cadenas laterales de aminoácidos que se unen a las hendiduras que revisten el surco de unión al péptido de la molécula del MHC de clase I. Cada molécula del MHC clase I se une a diferentes patrones de residuos de anclaje, llamados motivos de anclaje, lo que confiere cierta especificidad a la unión al péptido. Hay residuos de anclaje pero son menos obvios para los péptidos que se unen a moléculas del MHC de clase II.

Una respuesta inmunitaria adaptativa dirigida contra antígenos propios se llama **respuesta autoinmunitaria**; de igual modo, la inmunidad adaptativa específica de antígenos propios se llama autoinmunidad.

Una **respuesta de anticuerpo secundaria** es la respuesta inducida por una segunda inyección (o inyección de refuerzo) de un antígeno, una **inmunización secundaria**. La respuesta secundaria empieza más pronto después de la inyección de antígeno, alcanza cifras más altas y es de mayor afinidad que la respuesta primaria, y está dominada por anticuerpos IgG. Por lo tanto, la respuesta a cada inmunización es cada vez más intensa, de manera que las respuestas secundaria, terciaria y subsiguientes son de magnitud cada vez mayor.

La **respuesta de fase aguda** es un cambio en la sangre que ocurre durante las fases tempranas de una infección. Incluye la producción de proteínas de fase aguda.

La **respuesta inmunitaria** es cualquier respuesta de un organismo para defenderse contra un agente patógeno.

La **respuesta inmunitaria adaptativa,** o **inmunidad adaptativa**, es la respuesta de linfocitos específicos de antígeno a antígenos, incluso la aparición de memoria inmunitaria. Las respuestas inmunitarias adaptativas son distintas de las fases innata y no adaptativa de la inmunidad, que no están mediadas por la selección clonal de linfocitos específicos de antígeno. Las respuestas inmunitarias adaptativas también se conocen como **respuestas inmunitarias adquiridas.**

Respuesta inmunitaria adquirida: véase **respuesta inmunitaria adaptativa.**

La **respuesta inmunitaria primaria** es la respuesta adaptativa a una exposición inicial a un antígeno. La **inmunización primaria**, también conocida como preparación, genera tanto la respuesta primaria como la memoria inmunitarias.

Respuesta inmunitaria primaria mediada por células: véase **respuesta inmunitaria mediada por células**.

Cuando el mismo antígeno se inyecta una tercera vez, la respuesta desencadenada se llama **respuesta terciaria** y la inyección **inmunización terciaria**.

Las **respuestas inducidas tempranas** o respuestas no adaptativas tempranas son una serie de reacciones de defensa del hospedador que desencadenan agentes patógenos en las etapas tempranas de una infección. Difieren de la inmunidad innata porque hay una fase inductiva, y de la inmunidad adaptativa porque no operan mediante selección clonal de linfocitos específicos de antígeno raros.

Restricción por MHC se refiere al hecho de que una célula T dada reconocerá un antígeno peptídico sólo cuando esté unida a una molécula del MHC particular. En general, puesto que las células T sólo son estimuladas por la presencia de moléculas del MHC propias, el antígeno sólo se reconoce como péptidos unidos a moléculas del MHC propias.

RIG-1 es una proteína intracelular que detecta la presencia de RNA vírico, lo que induce la producción de interferón.

La **rinitis alérgica** es una reacción alérgica en la mucosa nasal, también conocida como fiebre del heno, que causa rinorrea, estornudos y coriza.

RSS: véase **secuencias de señal de recombinación**.

RSV: véase **virus sincitial respiratorio**.

SCID, *scid*: véase **inmunodeficiencia combinada grave**.

SDS-PAGE es la abreviatura frecuente de electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) de proteínas disueltas en el detergente dodecilsulfato de sodio (SDS). Esta técnica se usa en gran medida para caracterizar proteínas, en especial después del etiquetado y la inmunoprecipitación.

SE: véase **enterotoxina estafilocócica**.

Las **secuencias de señal de recombinación (RSS)** son tramos cortos de DNA que flanquean los segmentos génicos que se reordenan para generar un exón de región V. Siempre constan de un heptámero y un nonámero conservados, separados por 12 o 23 pares de bases. Los segmentos génicos sólo se unen si uno está flanqueado por una RSS portadora de un espaciador de 12 pares de bases y el otro lo está por una RSS que contenga un espaciador de 23 pares de bases, la regla 12/23 de la unión de segmentos génicos.

Los dominios variables de las cadenas polipeptídicas de receptores de antígeno están codificados en grupos de **segmentos génicos** que deben experimentar recombinación somática para formar un exón de dominio variable completo. Hay tres tipos de segmentos génicos: los V codifican los primeros 95 aminoácidos, los D (sólo en loci de cadena de TCRα y de cadena pesada) codifican alrededor de cinco aminoácidos, y los J forman los últimos 10 a 15 aminoácidos del dominio variable. Hay múltiples copias de cada tipo de segmento génico en el DNA de la línea germinal, pero sólo uno de cada tipo se junta para formar el dominio variable.

Los **segmentos génicos D,** o **segmentos génicos de diversidad**, son secuencias de DNA cortas que se unen a los segmentos génicos V y J en los genes de cadena pesada de inmunoglobulina reordenados y en los genes de cadenas β y δ de receptor de célula T. Véase **segmentos génicos**.

Segmentos génicos de diversidad: véase **segmentos génicos D.**

Los **segmentos génicos J,** o **segmentos génicos de unión**, se encuentran a cierta distancia en posición 5′ a los genes que codifican la región constante en los loci de inmunoglobulina y de receptor de célula T. En el locus de cadena ligera, el locus TCRα y el locus TCRγ, un segmento génico V se une de manera directa con un segmento génico J para formar un exón de región V completo. En el caso del locus de cadena pesada, el locus TCRβ y el locus TCRδ, un segmento génico D primero se combina con un segmento génico J, y el segmento DJ luego se recombina con un segmento génico V.

Los primeros ~95 aminoácidos de los dominios V de inmunoglobulina o de receptor de célula T están codificados en **segmentos génicos V** heredados. Hay múltiples segmentos génicos V diferentes en el genoma de la línea germinal. Para producir un exón completo de un dominio V, un segmento génico V debe estar reordenado para unirse a un segmento génico J o a un segmento génico DJ reordenado.

Segmentos génicos variables: véase **segmentos génicos V**.

La señal coestimuladora necesaria para la activación de linfocitos a menudo se llama una **segunda señal**; la primera proviene de la unión de antígeno al receptor de antígeno. Ambas señales se requieren para la activación de casi todos los linfocitos.

Los **segundos mensajeros** son moléculas pequeñas o iones (como Ca^{2+}) que se producen en respuesta a una señal y que amplifican la señal y la llevan a la siguiente etapa dentro de la célula.

Selección agonista es un proceso por medio del cual las células T son seleccionadas de manera positiva en el timo por ligandos de afinidad relativamente alta.

Selección génica: véase **Supresión génica**.

Durante el desarrollo intratímico, los timocitos que reconocen antígenos propios se eliminan del repertorio, un proceso conocido como **selección negativa**. Las células B que reaccionan con antígenos propios sufren un proceso similar en la médula ósea.

Sólo las células T en desarrollo cuyos receptores pueden reconocer antígenos presentados por moléculas del MHC propias pueden madurar en el timo, un proceso conocido como **selección positiva**. Otras células T en desarrollo mueren antes de alcanzar la madurez.

Se dice que una célula es **seleccionada** por un antígeno cuando sus receptores se unen a él. Si la célula empieza a proliferar como resultado, a esto se llama selección clonal y la célula funda una clona; si la célula muere por la unión al antígeno, esto se llama selección negativa o deleción clonal.

Las **selectinas** son una familia de moléculas de adherencia de superficie celular de leucocitos y de células endoteliales que se unen a porciones de azúcar sobre glucoproteínas específicas con elementos de tipo mucina.

Cada área de la pulpa blanca en el bazo está demarcada por un **seno marginal**, una red vascular llena de sangre que se ramifica desde la arteriola central.

Las reacciones alérgicas requieren inmunización previa, llamada **sensibilización,** mediante el alergeno que desencadena la respuesta aguda. Las reacciones alérgicas sólo ocurren en individuos **sensibilizados**.

La activación y la proliferación de linfocitos después de que encuentran por vez primera un antígeno, también requiere la recepción de una **señal coestimuladora** separada. Esas señales por lo general son suministradas a células T por **moléculas coestimuladoras** ubicadas sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno. Las más importantes de esas moléculas en la activación de células T indiferenciadas son B7.1 y B7.2, que se unen mediante CD28 sobre la superficie de célula T. Las células B pueden recibir señales coestimuladoras que provienen de componentes comunes de agentes patógenos, como el LPS, de fragmentos del complemento o del ligando CD40 expresado sobre la superficie de una célula T auxiliar específica de antígeno activada.

La **sepsis** es la infección del torrente sanguíneo. Esta es una enfermedad muy grave y a menudo mortal. La infección de la sangre por bacterias gramnegativas provoca **choque séptico** por la liberación de la citocina TNF-α.

La **seroconversión** es la fase de una infección en la cual anticuerpos contra el agente infeccioso son detectables por vez primera en la sangre.

Diferentes cepas de bacterias y otros agentes patógenos a veces pueden distinguirse por su **serotipo**, la capacidad de un suero inmune para aglutinar o lisar algunas cepas de bacterias y no otras.

Las **serpinas** son una familia grande de inhibidores de proteasas.

El **sesgo de determinación o de averiguación** se refiere a datos que parecen demostrar algún hallazgo, pero no lo hacen porque se reúnen a partir de una población que está seleccionada de una manera sesgada.

La **SHIP** es una fosfatasa de inositol que contiene SH2, que elimina el fosfato de PIP_3 para originar PIP_2.

La **SHP** es una proteinfosfatasa que contiene SH2.

Sida: Véase **síndrome de inmunodeficiencia adquirida**.

La **sífilis** es una enfermedad crónica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum,* que puede evadir la respuesta inmunitaria.

El contacto entre una célula T y una célula presentadora de antígeno es una interfaz muy organizada conocida como **sinapsis inmunitaria** o complejo de adherencia supramolecular, en el cual la organización espacial de las moléculas de señalización, y su organización temporal, contribuyen con la señal general que se produce en el momento del reconocimiento del antígeno.

El **síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)** es una enfermedad autoinflamatoria episódica causada por mutaciones en el gen *CSA1*, que codifica criopirina. Es inducido por exposición al frío.

El **síndrome de Blau** es una enfermedad granulomatosa hereditaria causada por mutaciones de incremento de la función en el gen *NOD2*.

El **síndrome de Bloom** es una enfermedad caracterizada por concentraciones bajas de células T y de anticuerpos, y por aumento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias, cáncer y daño por radiación. Se produce por mutaciones en una helicasa de DNA.

El **síndrome de Chediak-Higashi** se produce por un defecto en una proteína involucrada en la fusión de vesículas intracelulares. La función de células fagocíticas queda afectada puesto que los lisosomas no se fusionan de modo apropiado con los fagosomas y hay muerte alterada de las bacterias ingeridas.

El **síndrome de choque tóxico** es una reacción tóxica sistémica causada por la producción masiva de citocinas por células T CD4 activadas por el superantígeno bacteriano **toxina-1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1),** secretado por *Staphylococcus aureus*.

El **síndrome de DiGeorge** es una enfermedad de inmunodeficiencia genética recesiva en la cual hay falta de desarrollo del epitelio del timo. También faltan las paratiroides y se observan anomalías de los vasos sanguíneos de gran calibre. Parece deberse a un defecto vinculado con el desarrollo de las células de la cresta neural.

El **síndrome de Goodpasture** es una enfermedad autoinmunitaria en la cual se producen anticuerpos contra el colágeno de tipo IV (que se encuentra en las membranas basales), lo que origina inflamación extensa en los riñones y los pulmones.

La enfermedad de inmunodeficiencia hereditaria, **síndrome de Griscelli** (de tipo 2), afecta la vía para la secreción de lisosomas. Se produce por mutaciones en una pequeña GTPasa, Rab27a, que controla el movimiento de las vesículas dentro de las células.

El **síndrome de hiper IgD (HIDS)** es una enfermedad autoinflamatoria debida a mutaciones que provocan una deficiencia parcial de cinasa de mevalonato.

El **síndrome de hiper IgM de tipo II** es una inmunodeficiencia hereditaria que se caracteriza por abundancia de anticuerpos IgM de afinidad relativamente baja y por falta de anticuerpos de cualquier otro isotipo: se debe a defectos del gen de AID (desaminasa de citidina inducida por activación), una enzima que se requiere tanto para la hipermutación somática como para el cambio de isotipo en genes de inmunoglobulina. *cfr*. **síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X.**

El **síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X** es una enfermedad en la cual se producen pocos anticuerpos IgG, IgE o IgA, o no se reproducen, e incluso las respuestas de IgM son deficientes, pero las concentraciones séricas de IgM son normales o altas. Se debe a un defecto del gen que codifica el ligando CD40 o CD154.

El **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)** es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). El sida ocurre cuando un paciente infectado ha perdido la mayor parte de sus células T CD4, de manera que ocurren infecciones por agentes patógenos oportunistas.

Síndrome de linfocito desnudo: véase **Deficiencia del MHC de clase I; deficiencia del MHC de clase II.**

El **síndrome de Muckle-Wells** es una enfermedad autoinflamatoria episódica hereditaria causada por mutaciones en el gen que codifica la criopirina (*CIAS1*).

Los pacientes que tienen la enfermedad hereditaria **síndrome de Omenn** muestran defectos de los genes *RAG* pero producen cantidades pequeñas de proteína RAG funcional, lo que permite que haya una pequeña cantidad de recombinación V(D)J. Sufren inmunodeficiencia grave con aumento de la susceptibilidad a múltiples infecciones oportunistas.

El **síndrome de Shwachman-Diamond** es una rara enfermedad genética en la cual algunos pacientes presentan deficiencia de neutrófilos.

El **síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** se caracteriza por defectos del citoesqueleto de células provocados por una mutación en la proteína **WASP**, que participa en interacciones con el citoesqueleto de actina. Los pacientes que tienen esta enfermedad son muy susceptibles a infecciones por bacterias piógenas.

En el **síndrome hemofagocítico** hay expansión no regulada de linfocitos positivos para CD8, que se relaciona con la activación de macrófagos, los cuales fagocitan células sanguíneas, incluso eritrocitos y leucocitos.

En individuos con deficiencias hereditarias de proteínas reguladoras del complemento, la activación no controlada de este último por lo general provoca el **síndrome hemolítico-urémico**, que se caracteriza por daño de plaquetas y de eritrocitos e inflamación de los riñones.

El **síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS)** es un síndrome hereditario en el cual un defecto en el gen Fas provoca fallas en los procesos de apoptosis normales, lo que produce respuestas inmunitarias con regulación ascendente, incluso respuestas autoinmunitarias.

El **síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X** es una rara inmunodeficiencia que se produce por mutaciones en un gen llamado *1A* que contiene el dominio SH2 (*SH2D1A*). Los niños varones que tienen esta deficiencia típicamente presentan infección abrumadora por EBV durante la niñez y en ocasiones linfomas.

Síndrome periódico relacionado con el receptor de TNF (TRAPS): véase **fiebre mediterránea familiar**.

La **sintetasa de oligoadenilato** es una enzima producida en respuesta a la estimulación de células por interferón. Sintetiza polímeros de nucleótido poco comunes, que a su vez activan una ribonucleasa que degrada el RNA vírico.

Sirolimús es el nombre farmacológico que se ha adoptado para la sustancia química rapamicina; los dos términos se usan como sinónimos en la literatura médica.

El **sistema de cinina** es una cascada enzimática de proteínas plasmáticas que se activa por daño hístico para producir varios mediadores inflamatorios, incluso el péptido vasoactivo bradicinina.

El **sistema de coagulación** es una cascada proteolítica de enzimas plasmáticas que provoca la coagulación de la sangre cuando hay daño de vasos sanguíneos.

Los antígenos del **sistema de grupo sanguíneo ABO** se expresan sobre los eritrocitos. Se usan para tipificar sangre humana para transfusiones. Las pruebas de compatibilidad son necesarias porque los individuos que no expresan antígenos A o B sobre sus eritrocitos forman de manera natural anticuerpos anti-A y anti-B, que interactúan con los eritrocitos que portan antígenos A o B, y los destruyen, si se trasfunden al torrente sanguíneo.

El **sistema inmunitario** son los tejidos, las células y las moléculas implicados en la inmunidad innata y en la inmunidad adaptativa.

El **sistema inmunitario de las mucosas** protege las superficies mucosas internas (p. ej., los revestimientos del intestino, las vías respiratorias y las vías urogenitales), que son el sitio de entrada de casi todos los agentes patógenos y otros antígenos. Comprende tejidos linfoides periféricos organizados que se encuentran dentro de la mucosa, así como linfocitos y otras células del sistema inmunitario dispersos de modo más difuso en ella. Véase también **tejido linfoide relacionado con las mucosas**.

El término **sistema inmunitario común de las mucosas** para el sistema inmunitario de las mucosas describe el hecho de que los linfocitos que se han preparado en una parte del sistema de mucosas pueden recircular como células efectoras y luego dirigirse a otras partes del sistema de mucosas.

Los ganglios linfáticos y el bazo a veces se denominan **sistema inmunitario sistémico** para así distinguirlo del sistema inmunitario de las mucosas.

El **sistema linfático** es el sistema de conductos y tejidos linfoides que drena líquido extracelular desde los tejidos por medio del conducto torácico hacia la sangre. Comprende los ganglios linfáticos, las placas de Peyer y otros elementos linfoides organizados además del bazo, que se comunican de manera directa con la sangre.

Sitio de combinación con anticuerpo: véase **sitio de unión a antígeno**.

El **sitio de unión a antígeno** de un anticuerpo, o **sitio de combinación con anticuerpo**, se encuentra en la superficie de la molécula de anticuerpo que hace contacto físico con el antígeno. Los sitios de unión a antígeno están formados por seis lazos hipervariables, tres de la región variable de la cadena ligera y tres de la región variable de la cadena pesada.

El tejido alogénico colocado en ciertos sitios del cuerpo, como el cerebro, no induce rechazo de injerto. Esos sitios se denominan **sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario.** El privilegio inmunitario puede deberse tanto a barreras físicas para la migración de células y de antígenos, como a la presencia de citocinas inmunosupresoras.

El **SLP-76** es una proteína de andamiaje involucrada en la vía de señalización de receptor de antígeno en los linfocitos.

STAT: véase **tirosincinasas de la familia Janus.**

Los antígenos se pueden inyectar en la capa **subcutánea** (s.c.) (es decir, por debajo de la piel o de la dermis) para inducir una respuesta inmunitaria adaptativa.

El **suero** es el componente líquido de la sangre coagulada.

Los **superantígenos** son moléculas que estimulan un subgrupo de células T al unirse moléculas del MHC de clase II y dominios V_β de receptores de células T, lo que estimula la activación de células T que expresan segmentos génicos V_β particulares. Las enterotoxinas estafilocócicas son una de las fuentes de superantígenos.

Muchas proteínas involucradas en el reconocimiento de antígenos y en la interacción entre una célula y otra en el sistema inmunitario y en otros sistemas biológicos son miembros de una familia de proteínas llamadas la **superfamilia de inmunoglobulinas,** o superfamilia de Ig, porque sus características estructurales compartidas se definieron por vez primera en este tipo de moléculas. Todos los miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas tienen al menos un dominio de inmunoglobulina o un dominio parecido a inmunoglobulina.

La **supresión génica** o selección de genes es un modo de suprimir la actividad de un gen específico por medio de recombinación homóloga con una construcción de DNA introducida diseñada para ese propósito. Pueden producirse ratones portadores de dichos genes suprimidos en su genoma.

Supresión inmunitaria dominante: véase **tolerancia reguladora.**

El **tacrolimús,** o FK506, es un fármaco polipeptídico inmunosupresor que desactiva células T al inhibir la transducción de señales provenientes del receptor de célula T. El tacrolimús y la ciclosporina A son los inmunosupresores de uso más frecuente en los trasplantes de órganos.

La **TAP-1** y la **TAP-2** (transportadores relacionados con procesamiento de antígeno) son proteínas de casete de unión a ATP involucradas en el transporte de péptidos cortos desde el citosol hacia la luz del retículo endoplásmico, donde se relacionan con moléculas del MHC de clase I.

La **tapasina,** o la **proteína relacionada con TAP,** es una molécula clave en el montaje de moléculas del MHC de clase I; una célula deficiente en esta proteína sólo tiene moléculas del MHC de clase I inestables sobre la superficie celular.

La proteína **Tat** es un producto del gen *tat* del VIH. Se produce cuando células que tienen infección latente se activan y se unen a un potenciador de transcripción en la repetición terminal larga del provirus, lo que incrementa la transcripción del genoma provírico.

TCRα y **TCR**β son las dos cadenas del receptor de célula T α:β.

TdT: véase **desoxinucleotidiltransferasa terminal.**

El **tejido linfoide relacionado con la nariz (NALT)** es el tejido linfoide que se encuentra en la mucosa que reviste las vías nasales.

El **tejido linfoide relacionado con las mucosas (MALT)** o sistema inmunitario de las mucosas comprende todas las células linfoides de los epitelios y de la lamina propria que yacen por debajo de las superficies mucosas del cuerpo. Los principales sitios de tejidos linfoides relacionados con las mucosas son los tejidos linfoides relacionados con el intestino (GALT) y los tejidos linfoides relacionados con los bronquios (BALT).

Los **tejidos linfoides relacionados con el intestino (GALT)** son tejidos linfoides periféricos relacionados de manera estrecha con el tubo digestivo, incluso las amígdalas palatinas, las placas de Peyer, folículos linfoides aislados y linfocitos intraepiteliales. Los GALT tienen propiedades biológicas distintivas relacionadas con su exposición a antígenos provenientes de alimentos y flora microbiana intestinal normal.

Las células y los tejidos linfoides organizados en las vías respiratorias se denominan **tejidos linfoides relacionados con los bronquios (BALT)**. Estos tejidos son muy importantes en la inducción de respuestas inmunitarias a antígenos inhalados y a infecciones respiratorias.

Cuando los inmunólogos descubrieron que los anticuerpos eran variables, desarrollaron varias hipótesis, entre ellas la **teoría de la diversificación somática** que postuló que los genes de inmunoglobulina eran constantes y que se diversificaban en las células somáticas. Esto resultó ser en parte cierto, puesto que la hipermutación somática ahora se encuentra bien establecida. Sin embargo, se necesitaron otras teorías para explicar características adicionales de la diversidad de los anticuerpos, incluso el reordenamiento génico somático y el cambio de isotipo.

La **teoría de la línea germinal** de la diversidad de anticuerpos propuso que cada anticuerpo se codificaba en un gen separado de la línea germinal. Ahora se sabe que esto es falso para los seres humanos, los ratones y casi todos los demás vertebrados, pero parece ser cierto en peces elasmobranquios, que tienen genes reordenados en la línea germinal.

La **teoría de la selección clonal** es un paradigma fundamental de la inmunidad adaptativa. Declara que las respuestas inmunitarias adaptativas derivan de linfocitos específicos de un antígeno individual que son tolerantes a antígenos propios. Estos linfocitos específicos proliferan en respuesta a antígenos y se diferencian en células efectoras específicas de antígeno que eliminan el agente patógeno desencadenante, y en células de memoria para sostener la inmunidad. La teoría fue formulada por Sir Macfarlane Burnet, y en formas más tempranas por Niels Jerne y David Talmage.

La **terapia antirretrovírica muy activa (HAART)** usada para controlar infección por VIH es una combinación de análogos de nucleósido, que evitan la transcripción inversa, y fármacos que inhiben la proteasa vírica.

Terapia biológica es el nombre que se da a tratamientos que comprenden proteínas naturales, como anticuerpos y citocinas, y antisueros o células enteras.

La **terapia génica somática** es la introducción de genes funcionales a células somáticas y su reintroducción al cuerpo para tratar enfermedades.

Los tratamientos cuyo objetivo es modificar una respuesta inmunitaria de una manera beneficiosa, por ejemplo, reducir o prevenir una respuesta autoinmunitaria o alérgica, se conocen como **terapia inmunomoduladora**.

Los **tetrámeros de MHC:péptido** son complejos marcados con fluorescencia de péptidos específicos con sus moléculas del MHC que se usan para detectar y teñir las células T específicas correspondientes.

La extirpación quirúrgica del timo se llama **timectomía**.

El **timo**, el sitio de desarrollo de las células T, es un órgano linfoepitelial ubicado en la parte alta de la mitad del tórax, justo por detrás del esternón.

Los **timocitos** son células linfoides que se encuentran en el timo. Constan principalmente de células T en desarrollo, aunque algunos timocitos han alcanzado la madurez funcional.

Los **timocitos doble negativo** son células T inmaduras en el timo que no expresan los dos correceptores, CD4 y CD8. En un timo normal, éstos representan alrededor de 5% de los timocitos.

Los **timocitos doble positivo** son células T inmaduras localizadas en el timo que se caracterizan por la expresión de las proteínas correceptoras CD4 y CD8. Representan casi todos (~80%) los timocitos.

Durante la maduración de células T en el timo, las células T maduras se detectan por la expresión del correceptor CD4 o CD8 y, por ende, se llaman **timocitos de positivo único.**

Un **timoma** es un tumor del estroma del timo.

La coloración de citocinas en las células que las producen puede lograrse al permeabilizar la célula y hacerla reaccionar con un anticuerpo anticitocina fluorescente marcado. Este procedimiento se llama **tinción de citocina intracelular.**

La **tipificación de sangre** se usa para determinar si el donador y el receptor tienen antígenos de grupo sanguíneo ABO y Rh compatibles antes de que se trasfunda la sangre. Una prueba de compatibilidad cruzada, en la cual el suero del donador se prueba en las células del receptor, y viceversa, se usa para excluir otras incompatibilidades. La transfusión de sangre incompatible causa una reacción de transfusión, en la cual los eritrocitos son destruidos y la hemoglobina que se libera causa toxicidad.

La **tiroiditis de Hashimoto** es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por concentraciones altas persistentes de anticuerpos contra antígenos específicos para la tiroides. Estos anticuerpos reclutan linfocitos NK contra dicha glándula, lo que provoca daño e inflamación.

Muchos receptores de citocina emiten señales mediante **tirosincinasas de la familia Janus (JAK),** tirosincinasas que se activan por medio de la agregación de receptores de citocina. Estas cinasas fosforilan proteínas conocidas como STAT (transductores de señal y activadores de transcripción). Las STAT por lo general se encuentran en el citosol, pero se mueven hacia el núcleo en el momento de la fosforilación y activan diversos genes.

Las **tirosincinasas de la familia Src** son tirosincinasas relacionadas con receptor. Tienen varios dominios, llamados homología de Src 1, 2 y 3. El dominio SH1 contiene el sitio activo de la cinasa, el dominio SH2 puede unirse a residuos de fosfotirosina y el dominio SH3 participa en interacciones con regiones ricas en prolina de otras proteínas.

Los receptores de antígeno de linfocitos se relacionan con **tirosincinasas relacionadas con receptor**, principalmente de la familia Src, que se unen a colas de receptor por medio de sus dominios SH2.

El **título** de un antisuero es una medida de su concentración de anticuerpos específicos con base en dilución seriada hasta un punto terminal, como cierta magnitud de cambio de color en una prueba ELISA.

TLR-2 es un receptor de tipo Toll de mamífero que reconoce el ácido lipoteicoico de bacterias grampositivas y las lipoproteínas de bacterias gramnegativas.

El **TLR-3** es un receptor de tipo Toll de mamífero que reconoce RNA bicatenario vírico.

El **TLR-4** es un receptor de tipo Toll de mamífero que, en conjunto con el receptor de LPS de macrófago, reconoce lipopolisacárido (LPS) bacteriano.

El **TLR-5** es un receptor de tipo Toll de mamífero que reconoce la proteína flagelina de flagelos bacterianos.

Tolerancia es la falta de respuesta a un antígeno; se dice que el sistema inmunitario es **tolerante** a antígenos propios. La tolerancia a antígenos propios es una característica esencial del sistema inmunitario; cuando se pierde, el sistema inmunitario puede destruir tejidos propios, como ocurre en la enfermedad autoinmunitaria. El sistema inmunitario se hace principalmente tolerante a antígenos propios (se **toleriza**) durante el desarrollo de los linfocitos.

La **tolerancia a antígenos propios** es la producción nula de una respuesta inmunitaria contra los antígenos del cuerpo.

La **tolerancia central** es la tolerancia a antígenos propios que se establece en linfocitos que se desarrollan en órganos linfoides centrales. *cfr.* **tolerancia periférica.**

Tolerancia de mucosas es la supresión de respuestas inmunitarias subsiguientes observada después de la administración de antígenos no vivos a las vías respiratorias.

La tolerancia a antígenos proteínicos inyectados ocurre a dosis de antígeno bajas o altas. La tolerancia inducida por la inyección de dosis altas de antígeno se llama **tolerancia de zona alta**, mientras que la producida con dosis bajas se llama tolerancia de zona baja.

Tolerancia de zona baja: véase **tolerancia de zona alta.**

Tolerancia infecciosa: véase **tolerancia reguladora.**

Tolerancia inmunitaria: véase **tolerancia.**

La ingestión de un antígeno como alimento típicamente provoca un estado de ausencia de capacidad de respuesta específica y activa del resto del sistema inmunitario a dicho antígeno, un fenómeno conocido como **tolerancia oral.**

La **tolerancia periférica** es aquella que adquieren los linfocitos maduros en los tejidos periféricos, a diferencia de la tolerancia central, que adquieren los linfocitos inmaduros durante su desarrollo.

La tolerancia debida a las acciones de las células T reguladoras se llama **tolerancia reguladora.**

Un antígeno que induce tolerancia se dice que es **tolerogénico**.

Las toxinas desactivadas llamadas **toxoides** ya no son dañinas pero retienen su inmunogenicidad de modo que pueden usarse para vacunación.

T_R1: **véase células T reguladoras.**

La familia de proteínas conocidas como factores relacionados con receptor de TNF, o **TRAF**, consta de al menos seis miembros que se unen a diversos receptores de la familia del TNF. Comparten un dominio conocido como TRAF, y tienen una función crucial como transductores de señales entre miembros torrente arriba de la familia del TNFR y factores de transcripción torrente abajo.

Transactivador de clase II (CIITA): véase **transactivador del MHC de clase II.**

La proteína que activa la transcripción de los genes del MHC de clase II, el **transactivador del MHC de clase II (CIITA),** es uno de varios genes defectuosos en la enfermedad síndrome de linfocitos desnudos, en la cual faltan moléculas del MHC de clase II sobre todas las células.

El transporte activo de moléculas a través de células epiteliales se llama **transcitosis.** La transcitosis de moléculas de IgA involucra el transporte a través de células epiteliales intestinales en vesículas que se originan en la superficie basolateral y se fusionan con la superficie apical en contacto con la luz intestinal.

La enzima **transcriptasa inversa** es un componente esencial de los retrovirus, puesto que traduce el genoma de RNA en DNA antes de la integración en el material genético de la célula hospedadora. Las transcriptasas inversas también permiten que secuencias de RNA se conviertan en DNA complementario (cDNA) y, así, que sean clonadas, por lo cual son un reactivo esencial en biología molecular.

La **transducción de señales** describe los procesos generales por medio de los cuales las células perciben cambios en su ambiente. De manera más específica, se refiere a los procesos mediante los que una célula transforma un tipo de señal, por ejemplo, la unión de antígeno a un receptor de antígeno de linfocito, en los eventos intracelulares que le indican a la célula que responda de una manera particular.

Transductores de señal(es) y activadores de la transcripción (STAT): véase **tirosincinasas de la familia Janus.**

La inserción de pequeños fragmentos de DNA en células se llama **transfección.** Si el DNA se expresa sin integrarse en el material genético de la célula hospedadora, esto se llama una transfección transitoria; si el DNA se integra en el de la célula hospedadora, se replicarán en conjunto, lo que produce una transfección estable.

Es posible colocar genes extraños en el genoma del ratón mediante **transgénesis.** Esto produce ratones transgénicos que se usan para estudiar la fusión del gen insertado, o transgén, y la regulación de su expresión.

La **translocación retrógrada** o **retrotranslocación** regresa proteínas del retículo endoplásmico hacia el citosol.

Algunos cánceres tienen **translocaciones** cromosómicas, en las cuales un fragmento de un cromosoma está anormalmente enlazado a otro cromosoma.

Casi todos los tumores linfoides, y muchos otros tumores, portan **translocaciones cromosómicas** que marcan puntos de rompimiento y de reunión de diferentes cromosomas. Estas roturas cromosómicas son en particular frecuentes en linfomas y leucemias.

Transportadores relacionados con procesamiento de antígeno 1 y **2:** véase **TAP-1** y **TAP-2**.

El injerto de órganos o de tejidos de un individuo a otro se llama **trasplante.** Es posible que el sistema inmunitario rechace los **órganos trasplantados** o injertos, a menos que el hospedador sea tolerante a los antígenos del injerto o se usen inmunosupresores para prevenir el rechazo.

El **tropismo** de un agente patógeno describe los tipos de células que infectará.

La **TSLP** (linfopoyetina derivada del estroma del timo) es una citocina que se cree que participa en la promoción del desarrollo de células B en el hígado embrionario.

La valoración de **TUNEL** (marcado terminal de mella con dUTP-biotina dependiente de TdT) identifica células apoptósicas *in situ* por la fragmentación característica de su DNA. El trifosfato de desoxiuridina (dUTP) marcado con biotina añadido a los extremos 3′ libres de los fragmentos de DNA por la enzima TdT puede detectarse por medio de tinción inmunohistoquímica con estreptavidina ligada a enzima.

La **ubiquitina** es una pequeña proteína que puede fijarse a otras proteínas para establecerlas como diana para la degradación en el proteasoma.

Urticaria es el término técnico para describir lesiones cutáneas papulares, eritematosas y pruriginosas, por lo general provocadas por una reacción alérgica.

La **vacunación** es la inducción deliberada de inmunidad adaptativa contra un agente patógeno al administrar una **vacuna,** una forma muerta o atenuada (no patogénica) del agente patógeno.

La **vacunación con DNA** es un nuevo medio para incrementar una respuesta inmunitaria adaptativa. Por razones desconocidas, cuando se inyecta DNA en tejido muscular, se expresa y desencadena respuestas de anticuerpo y de células T contra la proteína codificada por él.

Las **vacunas conjugadas** son vacunas hechas de polisacáridos capsulares unidos a proteínas de inmunogenicidad conocida, como el toxoide tetánico.

La **vaina linfoide periarteriolar (PALS)** forma parte de la región interna de la pulpa blanca del bazo y contiene principalmente células T.

La **valencia** de un anticuerpo o antígeno es el número de diferentes moléculas con las cuales puede combinarse a la vez.

Las valoraciones de unión competitiva son análisis serológicos en los cuales los compuestos desconocidos se detectan y cuantifican por su capacidad para inhibir la unión de un ligando conocido marcado a su anticuerpo específico. Cuando se usan fuentes conocidas de anticuerpo o antígeno como inhibidores competitivos de interacciones antígeno-anticuerpo, esta valoración se denomina **valoración de inhibición competitiva**.

La **valoración ELISPOT** es una adaptación de ELISA, en la cual las células se colocan sobre anticuerpos o antígenos fijos a una superficie de plástico. El antígeno o anticuerpo atrapa los productos de las células secretados, que entonces se pueden detectar usando un anticuerpo ligado a enzima que divide un sustrato incoloro para formar una mancha coloreada localizada.

Algunos agentes patógenos evaden el sistema inmunitario al alterar sus antígenos de superficie, un fenómeno conocido como **variación antigénica.**

Los **vasos linfáticos** son estructuras de pared delgada que transportan linfa por el sistema linfático.

Los **vasos linfáticos aferentes** drenan líquido desde los tejidos y portan macrófagos y células dendríticas desde sitios de infección hasta los ganglios linfáticos.

Los linfocitos abandonan los ganglios linfáticos a través de los **vasos linfáticos eferentes**.

La molécula de adherencia **VCAM-1** la expresa el endotelio vascular en sitios de inflamación; se une a la integrina VLA-4, que permite que células T efectoras armadas entren a sitios de infección.

Las **vénulas endoteliales altas (HEV)** son vénulas especializadas que se encuentran en tejidos linfoides. Los linfocitos migran de la sangre a los tejidos linfoides al fijarse a las **células endoteliales altas** que constituyen las paredes de estos vasos sanguíneos y al pasar entre ellas.

Las **vesículas** son pequeños compartimientos delimitados por membrana localizados dentro del citosol.

La **vía alternativa** de la activación del complemento es inducida por la presencia de un agente patógeno en ausencia de anticuerpos específicos y, de este modo, forma parte del sistema inmunitario innato. Provoca la producción de la proteína C3b del complemento y su unión a la superficie del agente patógeno, luego de lo cual la vía es la misma que las vías de activación del complemento clásica y de la lectina.

La **vía clásica** de activación del complemento es la activada por la unión a C1 de manera directa a superficies bacterianas o a anticuerpos, que sirve como un medio para marcar las bacterias como extrañas. Véase también **vía alternativa; vía de la lectina.**

La **vía de la lectina** de activación del complemento inicia por opsoninas como la lectina fijadora de manosa (MBL) y ficolinas unidas a bacterias.

Una **vía de señalización intracelular** es el conjunto de proteínas que interactúan entre sí para llevar una señal desde un receptor activado hasta la parte de la célula que responderá a la señal.

La **vía extrínseca de la apoptosis** se activa por ligandos extracelulares que se unen a receptores de superficie celular específicos (receptores de muerte), que después emiten señales a la célula para que experimente apoptosis.

La **vía hepatobiliar** es una de las rutas mediante las cuales la IgA dimérica producida en las mucosas llega al intestino. Los anticuerpos son captados en las venas portales en la *lamina propria*; se transportan al hígado y desde ahí llegan al conducto biliar por medio de transcitosis. Esta vía no tiene gran importancia en los seres humanos.

La **vía Imd** (vía de inmunodeficiencia), particular de los insectos, es una defensa contra bacterias gramnegativas que da por lo resultado la producción de péptidos antimicrobianos, como diptericina, atacina y cecropina.

La **vía intrínseca** de la apoptosis media la muerte celular en respuesta a estímulos nocivos, entre ellos radiación UV, fármacos quimioterápicos, inanición o falta de los factores de crecimiento necesarios para la supervivencia. Inicia por daño mitocondrial. También se conoce como vía mitocondrial de la apoptosis.

La **vía Toll** es una vía de señalización antigua usada por los receptores de tipo Toll que activa al factor de transcripción NFκB al degradar su inhibidor IκB.

La **videomicroscopia de lapso** puede usarse para examinar toda clase de procesos en biología, desde la migración celular (rápida) hasta una flor que se desarrolla (lenta).

Vigilancia inmunitaria es el reconocimiento, y en algunos casos la eliminación, de células tumorales por el sistema inmunitario antes de que se hagan detectables en términos clínicos.

VIH: véase **virus de la inmunodeficiencia humana.**

Los **viriones** son partículas de virus completas, la forma en la cual los virus se diseminan de una célula a otra o de un individuo a otro.

Los **virus** son agentes patógenos compuestos de un genoma de ácido nucleico encerrado en una cubierta de proteína. Sólo pueden replicarse en una célula viva, puesto que no poseen la maquinaria metabólica para la vida independiente.

El **virus de Epstein-Barr (EBV)** es un herpesvirus que infecta de modo selectivo las células B del ser humano al unirse al receptor de complemento II (CD21). Causa mononucleosis infecciosa y establece una infección latente de por vida en las células B, que es controlada por las células T. Algunas células B con infección latente por EBV proliferarán *in vitro* para formar líneas de células linfoblastoides.

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El VIH es un retrovirus de la familia de los lentivirus, que infecta de manera selectiva macrófagos y células T CD4, lo que provoca su agotamiento lento, que al final ocasiona inmunodeficiencia. Hay dos cepas principales del virus, VIH-1 y VIH-2, de las cuales el VIH-1 es el principal agente etiológico de esta enfermedad en todo el mundo. El VIH-2 es endémico en África occidental, pero se está diseminando.

El **virus sincicial respiratorio (RSV)** es un agente patógeno de los seres humanos que con frecuencia provoca infecciones torácicas graves en niños de corta edad, a menudo relacionadas con sibilancias, y en pacientes con alteraciones inmunitarias, como el sida.

VpreB: véase **cadena ligera sustituta.**

WAS. véase **síndrome de Wiskott-Aldrich**.

WHIM: síndrome de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis.

Los animales de diferentes especies son **xenogénicos**.

El uso de **xenoinjertos,** órganos que provienen de una especie diferente, se está explorando como una solución para la grave carencia de órganos de seres humanos para trasplantes. El principal problema con los xenoinjertos es la presencia de anticuerpos naturales contra antígenos de xenoinjerto; en la actualidad se intenta modificar estas reacciones al crear animales transgénicos.

Los ratones con mutaciones en el gen *btk* tienen una deficiencia en la producción de anticuerpos, especialmente en respuestas primarias. Estos ratones se llaman **xid**, que significa inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, el equivalente en el ratón de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la forma humana de esta enfermedad.

La proteincinasa **ZAP-70** se encuentra en las células T y es familiar de la Syk de las células B. Contiene dos dominios SH2 que, cuando se unen a la cadena fosforilada, estimulan la actividad de cinasa. El principal sustrato celular de la ZAP-70 es una proteína adaptadora grande llamada LAT.

Zimógeno: véase **proenzimas**.

Zona clara: véase **centros germinales**.

La **zona del manto** folicular es un anillo de linfocitos B que rodea los folículos linfoides. Aún no se han determinado la naturaleza precisa ni la función de los linfocitos de la zona del manto.

La **zona marginal** del tejido linfoide del bazo yace en el borde de la pulpa blanca. Contiene una población singular de células B, las **células B de la zona marginal**, que no circulan y se distinguen por un grupo diferente de proteínas de superficie.

Zona oscura: véase **centros germinales**.

Zonas de células T: véase **áreas de células T**.

ÍNDICE ALFABÉTICO

Las figuras del apéndice aparecen como **fig. A-1, A-2, etc.**, y las de los capítulos 1 a 16 están marcadas como **fig. 1-1**, **fig. 2-1**, etc.

Para ahorrar espacio en el índice, se usaron las siguientes abreviaturas:

APC —células presentadoras de antígeno
BCR —receptor de célula B
Btk —tirosincinasa de Bruton
CDR —regiones determinantes de complementariedad
ICAM—molécula de adherencia intracelular
IDDM —diabetes mellitus insulinodependiente (tipo 1)
IL—interleucina
ITAM —motivo de activación (basado en tirosina) de inmunorreceptores
ITIM —motivo de inhibición (basado en tirosina) de inmunorreceptores
LFA —antígeno relacionado con la función de linfocito
TRC —receptor de célula T
TNF —factor de necrosis tumoral
vs, indica un diagnóstico diferencial o una comparación

A
AA4.1, desarrollo de célula B, **fig. 7-6, fig. 7-45**
ABC (casete de unión al ATP), proteínas, 184
  TAP, **fig. 5-3**
Abrasiones, infección por medio de, **fig. 2-2**
Absorción, eliminación de reacción cruzada de anticuerpo, 736
Ácaro del polvo doméstico (*Dermatofagoides pteronyssimus*), alergias, 558, **fig. 13-5**
Activa, inmunización, definición, 774
Activación
  desaminasa de citidina inducida por (AID), 168
    cambio de isotipo, 171, 174, 392-393
    deficiencia, 170-171, 513
      cambio de isotipo, 171
    introducción de mellas de cadena individual, 168, **fig. 4-23**
    introducción de mutaciones, 168, **fig. 4-24**
    mecanismo de acción, 168, **fig. 4-22**
    ratones con supresión génica, 168
  muerte celular inducida por (AICD)
    tolerancia de
      antígenos propios, 610
      células T periféricas, 303
      activación, 358
Activadas, células T. *Véase* Célula(s) T, activación
Adalumimab, 665
ADAM33, gen, susceptibilidad a asma, 562, **fig. 13-8**
Adaptadoras, proteínas
    Fas, **fig. 6-31**
    transducción de señales, 222
Adaptativa, respuesta inmunitaria, 2, 421-458, **fig. 2-1.** *Véanse también* Célular, inmunidad mediada; Humoral, respuesta inmunitaria; *componentes específicos*
  activación, 27, **fig. 10-2**
    de APC, 12
    función de la inmunidad innata, 12
  características, **fig. 2-13**
    selección clonal, 14-15
  control de enfermedades, 36-37
  dependencia de respuesta inmunitaria innata, 39, 40, 421, 425-426
  evolución, 720-729, **fig. 16-11**
    fuerza selectiva, 728-729
    peces cartilaginosos, 724-725
    transposones, 724-725, 725-726, **fig. 16-9**
  evolución de las infecciones
    deficiencia, **fig. 10-3**
    retraso antes de respuesta eficaz, 26
  mecanismos efectores, 27-37
  receptores/sistemas de reconocimiento, 24-33, **fig. 2-13**
  respuesta inmunitaria
    innata *vs*, 711, **fig. 2-13**
    secundaria. *Véase* Secundaria, respuesta inmunitaria
  supresión, superantígenos, 207
Adaptativas reguladoras, células T. *Véase* Reguladoras, células T (T_{reg})
Addison, enfermedad de, genética, 629
Adenilato, ciclasa, vías de señalización de GPCR, 252
Adenocarcinomas, antígenos tumorales, 679
Adenoides, 20, 462-463, **fig.11.5**
Adenosina, desaminasa de (ADA), deficiencia, 518-519, **fig. 12-14**
    terapia génica somática, 525-526
Adenovirus, evasión inmunitaria, 190, **fig. 5-6, fig. 5-7**
Adherencia
  bacteriana, anticuerpos bloqueadores, **fig. 9-26**
  inespecífica, activación de célula T, **fig. 8-18**
  moléculas
    extravasación, **fig. 2-12**
    señales de dirección
      célula B, 437-438
      célula T efectora, 432-434, 443-444
Adhesinas bacterianas, **fig. 9-26**
Adoptiva, inmunización, **fig. A-42**
    definición, 774
Adresinas, señales de dirección de células T, **fig. 8-5**
Adsorción, aislamiento de linfocitos por, 758
Adulto, leucemia de células T, monoclonalidad, **fig. 7-43**
Adyuvantes, 13, 738-739, **fig. A-4.** *Véanse también adyuvantes específicos*
  definición, 58-59, 739
  efectos
    células dendríticas, 693, **fig. 15-33**
    células T_H1, 695
  mecanismo de acción, 340-341, 739
    unión a NOD2, 693
    unión a receptor de tipo Toll, 693-694
  respuestas de anticuerpo, 695
  vacunas, 693-694
Afinidad (anticuerpos), 26
  células B de memoria, **fig. 10-19**
  definición, 144, 740
  estudios con biosensores, 767-769
  IgM, 400-401
  medición de diálisis de equilibrio, 745-746
Afinidad
  cromatografía por, 741, **fig. A-5**
    anticuerpos antiinmunoglobulina, 746-747
    proteína A, 747
    purificación
      anticuerpos, 122, 750
      proteínas, 754, 756

- Afinidad (*cont.*)
  - maduración por, 170
    - células B de memoria, 444-445
    - centros germinales, 388-389
    - inmunizaciones repetidas, **fig. 10-19**
    - mecanismos, 445-446, **fig. 10-20**
    - selección de células B, **fig. 9-11**
- Aglutinación, definición, **fig. A-7**
- Agnatos, respuesta inmunitaria, 722-724
  - células parecidas a linfocitos, 723
  - receptores variables de linfocito, 723-724, **fig. 16-8**
- Agregación, moléculas del MHC de clase II, 195
- Aguda, leucemia linfoblástica (ALL), 311
  - características celulares, **fig. 7-41**
  - monoclonalidad, **fig. 7-43**
  - tipificación, 309
- Aguda, uveítis anterior, asociación con HLA, **fig. 14-33**
- Agudas, infecciones respiratorias, **fig. 11-2**
- AIRE (regulador autoinmunitario)
  - defectos génicos, **fig. 14-30**
    - enfermedad autoinmunitaria, 503, 627, **fig. 14-32**
  - desarrollo de tolerancia de antígenos propios, 503, **fig. 14-4**
  - selección negativa de células T, 296
- Akt, cinasa de serina/treonina, reclutamiento, 241-242
- Alefacept, terapia de psoriasis, 668
- Alélica
  - exclusión
    - cadenas ligeras (L) de inmunoglobulina, 267
    - desarrollo de
      - célula B, 260, **fig. 7-8**
      - célula T, 285
  - variación, MHC, **fig. 5-18**
- Alelos, definición, 187-200
- α, cadenas, 161
  - inmunoglobulinas, 113, 161, **fig. 4-16.** *Véase también* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
  - organización genómica, **fig. 4-17**
- α-helicoidales, segmentos, hendidura de unión a péptidos de molécula del MHC, 128
- Alemtuzumab. *Véase* Campath-1H (anticuerpo anti-CD52)
- Alergenos, 557-566. *Véase también* Alergias
  - definición, 555, 557
  - enzimas, 558-559
  - inhalados, **fig. 13-3**
    - polen, 557-558
    - proteínas pequeñas, 557-558
    - pulmón del granjero, 585
  - inhibidores enzimáticos, 559
  - transmucosa, 557-558
- Alergias, 34-35, 555-598, **fig. 13-2.** *Véanse también* Alergenos; Hipersensibilidad, reacciones; *enfermedades/trastornos específicos*
  - ácaros del polvo doméstico *(Dermatofagoides pteronyssimus)*, 558, **fig. 13-5**
  - acoplamiento de penicilina-proteína, 384
  - células T reguladoras, 565
  - definición, 555
  - dependencia de sitio, 573-574
  - Der p 1, **fig. 13-5**
  - desarrollo
    - hipótesis de contrarregulación, 564-565
    - hipótesis de higiene. *Véase* Higiene, hipótesis
  - factores ambientales, 562-565, **fig. 13-9**
    - contaminación, 564
    - hipótesis de la higiene, 563, **fig. 13-9**
  - factores genéticos, 560-565, **fig. 13-9**
    - determinación de loci, **fig. 13-7**
  - fase tardía, 566-567, 572, **fig. 13-14**
    - reclutamiento de células, 566-567
  - inmediata, 566, 571-572, **fig. 13-14**
  - mecanismos efectores, 566-583
    - basófilos, 571
    - células
      - cebadas, 566, 567-568
      - T_H2, 560
    - eosinófilos, 569-570
    - IgE unida a célula, 567
    - reclutamiento de células T, 567
  - ocupacional, 559
  - práctica de pruebas, 774-775, 777
  - prevalencia, 562
    - contaminación ambiental, 564
    - infección por virus
      - sarampión, 564
      - sincitial respiratorio, 564, **fig. 13-10**
    - infecciones por helmintos, 564
    - microorganismos comensales, 564
  - sensibilización, 432, 557-566
  - tipo innato, 577
  - tratamiento, 580-583, **fig. 13-25**
    - antihistamínicos, 580-581
    - bloqueo del receptor de eotaxina (CCR3), 582-583
    - competencia con FcεRI, 582
    - epinefrina, 580
    - inducción de células T reguladoras, 581, **fig. 13-25**
    - inhibición, 582
      - citocina de T_H2, **fig. 13-25**
      - IgE, **fig. 13-25**
    - inhibidores de IL, 582
    - inmunosupresores, 580
    - insensibilización, 581, **fig. 13-25**
    - vacunación
      - dinucleótido de citocina-guanina, 582
      - péptidos, 581-582, **fig. 13-25**
- Alérgica
  - asma, 574-576
    - causa, **fig. 13-15, fig. 13-16**
    - citocinas, 574-575
    - citología, **fig. 13-17**
    - hiperactividad de las vías respiratorias, 574
    - modelos en animales, 575-576, **fig. 13-18**
    - receptor de eotaxina (CCR3), 575
    - remodelación de las vías respiratorias, 574
    - tipos de células, 574-575
      - células T_H2, 574-575, **fig. 13-16**
  - conjuntivitis, 574
  - inflamación, crónica, 572
  - rinitis (fiebre del heno), 574, **fig. 13-2**
    - causa, **fig. 13-15**
    - crónica, **fig. 13-1**
    - factores genéticos, 562
    - mecanismo, **fig. 13-1**
- Alimentaria, intoxicación, **fig. 9-23**
- Alimentarias, alergias, 577-578, **fig. 13-2**
- Alimentos, intolerancias a, 577-578
- Aloanticuerpos, definición, 642
- Aloantígenos
  - definición, 639
  - presentación. *Véase* Injerto, rechazo de
- Alogénicos, trasplantes, 204-205
- Aloinjertos, 638
- Alorreactividad
  - definición, 205
  - mecanismo, **fig. 5-21**
- Alorreconocimiento
  - directo, 641, **fig. 14-42**
  - indirecto, rechazo de injerto, 641-642
- Alotipos, inmunoglobulina, **fig. 7-8**
- Altas, dosis, tolerancia a, definición, 738
- Alterados, ligandos peptídicos (APL), 671-672
- Aluminio, sales de, 693, **fig. A-4**
- Ambiental, contaminación, incidencia de alergias, 564
- Amígdalas, 20, 300, 462, **fig. 11-5**
  - linguales, 462-463, **fig. 11-5**
- Aminoácidos
  - aromáticos, estructura de anticuerpos, 122
  - cadenas secundarias, complejo MHC de clase II: péptido, 130
- Anafiláctico, choque, 572
  - definición, 75
- Anafilatoxina, 75
  - definición, 75
- Anafilaxia, sistémica. *Véase* Sistémica, anafilaxia
- Anakinra, 665
  - síndrome de Muckle-Wells, 590
- Ancla, residuos, **fig. 3-19**
  - MHC de clase I, 130
    - motivo de secuencia, 201
  - MHC de clase II, **fig. 3-21**
- Andamiaje, proteínas de
  - fosforilación
    - TCR, vías de señalización, 223-224
    - ZAP-70, 223-224
  - transducción de señales, 222
- Anemia, fármacos citotóxicos, 657
- Anergia
  - células B. *Véase* Célula(s) B, desarrollo
  - células T, **fig. 8-23**
    - señales que inducen, **fig. 8-24**
  - inducción, **fig. 8-23**
  - lepra lepromatosa, 505-506
  - tolerancia periférica, 602
- Angioneurótico, edema, hereditario, 79
- Angiotensina, bloqueadores, propiedades inmunomoduladoras, 669-670
- Animales, modelos
  - artritis reumatoide. *Véase* Experimental, encefalitis autoinmunitaria (EAE)
  - asma alérgica, 575-576, **fig. 13-18**
  - diabetes. *Véase* NOD (diabético no obeso), ratón
  - enfermedades autoinmunitarias, 610-611
  - inmunología de los tumores, 674-675
  - lupus eritematoso diseminado, 628
  - selección positiva de células T, 289-290
  - tolerancia oral, 481-482, **fig. 11-22**
- Anquilosante, espondilitis
  - asociación con el HLA, **fig. 14-33**
  - tratamiento con bloqueo del TNF-α, 665

Anti-acetilcolina, receptor, anticuerpos, 621, **fig. 14-12, fig. 14-14, fig. 14-22, fig. 14-23**
Antibacterianos, péptidos, evolución, **fig. 16-11**
Antibióticos, efectos negativos, 482
Anti-CD3, anticuerpos
    terapia
      enfermedad autoinmunitaria, **fig. 15-11**
      rechazo de aloinjerto, 662-663
    tratamiento de IDDM, 668-669
Anti-CD4, anticuerpos
    prevención de rechazo de injertos, 663, **fig. 15-5**
    tratamiento
      artritis reumatoide, 667
      esclerosis múltiple, 667
Anti-CD11a, anticuerpo, 668, **fig. 15-9**
Anti-CD20, anticuerpo
    terapia
      crioglobulinemia esencial mixta, 667
      enfermedad autoinmunitaria, **fig. 15-11**
Anti-CD20, anticuerpos. *Véase* Rituximab (anti-CD20)
Anti-CD40, anticuerpo, tratamiento de rechazo de aloinjertos, 664
Anti-CD52, anticuerpos (Campath-1H), 667
Anti-colágeno de tipo IV, anticuerpos, 621, **fig. 14-19, fig. 14-24**
Anticromatina, anticuerpos, 611
Anti-CTLA4, anticuerpos, terapia contra tumores, 686
Anticuerpo
  partículas magnéticas cubiertas con, aislamiento de linfocitos, 761, **fig. A-27**
  tratamiento con enzima/profármaco dirigido a (ADEPT), 684
Anticuerpo-antígeno, interacciones, 118-123
    alteración, 120
    anticuerpos monoclonales, 119-120
    aspectos estructurales, **fig. 3-8**
    CDR, 119-120
    complejos. *Véase* Inmunitarios, complejos
    diversidad, 112, 143
    formas conformacionales, 120
    fuerzas involucradas, 121-123, **fig. 3-9**
      contribución general, 122
      enlaces de hidrógeno, 121
      fuerzas de van der Waals, 121
      hidrófobas, 122
      interacciones electrostáticas, 121
      lisozima, 122
    interacciones con receptor Fc, **fig. 9-31**
    líneas de tumores secretores de anticuerpos, 119-120
    sitio de unión a antígeno, 111, 118-120. *Véase también* Variable, región (inmunoglobulinas)
      regiones determinantes de complementariedad. *Véase* Complementariedad, regiones determinantes de (CDR)
    unión de MHC:péptido:TCR *vs*, 133
Anticuerpo D1.3, unión a lisozima de clara de huevo de gallina, **fig. 3-10**
Anticuerpo, respuesta de
    adaptativa, 438-439
    definición, 111
    evolución temporal, **fig. 1-24**
    infección por VIH, **fig. 12-28**
    primaria, 26, **fig. 1-24**
    regulación, 437-438
    repertorio, 143
      definición, 144
    respuesta celular *vs*, 689-690, 694
    secundaria, 26, **fig. 1-24**
      afinidad, **fig. 10-19**
    títulos, 741
    unión a lisozima de clara de huevo de gallina, **fig. 3-10, fig. 3-14**
    vacunación
      tétanos, 690
      difteria, 690
Anticuerpos, 2, 15-16. *Véanse también* Humoral, respuesta inmunitaria; Inmunoglobulina(s)
  activación de complemento, 74
  afinidad. *Véase* Afinidad (anticuerpos)
  avidez. *Véase* Avidez (anticuerpos)
  caracterización, 740-758. *Véanse también métodos específicos*
  células B de memoria, **fig. 10-18**
  clonotípicos, 13-14
  cordones medulares/médula ósea, **fig. 10-15**
  distribución, 400-409
  división
    papaína, 114-115
    pepsina, 115
  efectos adyuvantes, 695
  enfermedad autoinmunitaria. *Véase* Autoanticuerpos
  enfoque isoeléctrico, 749
  especificidad, 740
  estructura, 15-16, 28, 112-118, **fig. 1-14, fig. 3-1**
    aminoácidos aromáticos, 122
    BCR *vs*, 112
    cadenas
      ligeras. *Véase* Ligeras (L), cadenas
      pesadas. *Véase* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
    CDR, **fig. 3-6**
    cristalografía con rayos X, **fig. 3-1**
    eje de simetría, 15-16, **fig. 1-14**
    enlaces disulfuro, 114
    fragmentos, **fig. 3-3**
    región
      bisagra, 114, **fig. 3-3, fig. 3-4**
      constante. *Véase* Constante, región (inmunoglobulinas)
      variable (V). *Véase* Variable, región (inmunoglobulinas)
    regiones estructurales, 118-119, **fig. 3-6**
  flexibilidad, **fig. 3-4**
  funciones efectoras, 28-30, 111, 379, 400-409, **fig. 1-26, fig. 9-1**
    activación del complemento, 30, **fig. 1-26, fig. 9-28**
    bloqueo de adherencia bacteriana, 406
    división, 114-115
    estructura de la cadena pesada, 113
    neutralización, 28-29, **fig. 1-26**
    opsonización. *Véase* Opsonización
    unión a
      C1q, 407, **fig. 9-28**
      hapteno, **fig. 3-8**
      receptor Fc, **fig. 9-31**
  interacciones con antígeno. *Véase* Anticuerpo-antígeno, interacciones
  isotipos. *Véase* Isotipos
  líneas de tumores secretores, interacciones anticuerpo-antígeno, 119-120
  medición de valencia, reacción de precipitina, 745, **fig. A-10**
  monoclonales. *Véase* Monoclonales, anticuerpos
  "naturales", 102
  neutralizantes. *Véase* Neutralizantes, anticuerpos
  purificación
    cromatografía por afinidad, 122, 750
    proteína A, 747, 754
  terapia con, 661-664
    enfermedades autoinmunitarias, 666-667
    monoclonales. *Véase* Monoclonales, anticuerpos. *Véase también* Anticuerpos, utilización
  utilización. *Véase también* Anticuerpos, terapia con; *métodos específicos*
    aislamiento de proteínas, 756-758
    identificación de genes, 757-758
    ingeniería genética, 115
Anticuerpos, citotoxicidad celular dependiente de (ADCC), 413, **fig. 9-34**
    linfocitos citolíticos naturales, **fig. 9-34**
    receptores Fc, 413, **fig. 9-34**
      ITAM, 240
Anti-desmogleína-3, anticuerpos, 616-617, **fig. 14-14**
Anti-DNA, anticuerpos, **fig. 14-19**
Antifactor de necrosis tumoral-α
  encefalomielitis autoinmunitaria experimental, 665
  terapia de enfermedad autoinmunitaria, **fig. 15-11**
  tratamiento
    artritis reumatoide, 665, **fig. 15-7**
    enfermedad de Crohn, 665
Antigénica, deriva, 499, **fig. 12-2**
Antigénico, cambio, 499-500, **fig. 12-2**
Antigénicos, determinantes. *Véase* Epítopos
Antígeno, célula(s) presentadora(s) (APC), 7-8, 183, **fig. 1-22.** *Véanse también tipos de células específicos*
    activación, 12, **fig. 8-9**
      infección, 425-426
      lipopolisacárido bacteriano, 12
      moléculas coestimuladoras, 12
    características, **fig. 8-16**
    expresión del MHC, **fig. 3-27**
      clase II, 191-192
    interacciones con células T, **fig. 2-23**
      activación, 425-426, **fig. 8-2**
      adherencia transitoria, **fig. 8-18**
      células B, 340-341
      células dendríticas, 331-339
      interacción inicial, 343-344
      macrófagos, 339-340
      selección negativa, 296-297
      señales coestimuladoras. *Véanse también moléculas específicas*
        4-1BB, 347
        CD27, 346-347
        CD70, 346-347

Antígeno, célula presentadora, interacción con células T, señales coestimuladoras (*cont.*)
        coestimulador inducible, 346
        CTLA-4, 346
        ICAM-3, 343-344
        LFA-1, 343-344
        LICOS, 329, 346
        unión a B7-CD28, 344-345
      tejido linfoide periférico. *Véanse* Periférico, tejido linfoide (secundario); *tejidos específicos*
    mediación de la selección negativa, **fig. 7-35**
    órganos linfoides periféricos, **fig. 8-10**
    señales de ligando/coestimuladoras, **fig. 8-19**
Antígeno, presentación, **fig. 1-16.** *Véanse también* Célula B, receptores de (BCR); Célula T, receptores de (TCR)
    activación de célula T, 331, 344. *Véase también* Antígeno, célula(s) presentadoras(s) (APC), interacciones con células T
    agentes patógenos
      extracelulares, **fig. 5-2**
      intracelulares, **fig. 5-2**
    aumento, terapia tumoral, 687
    autoinmunidad, **fig. 14-32**
    células
      dendríticas, 7
      de Langerhans, 335-336
    células B. *Véase* Célula(s) B
    células T CD4. *Véase* CD4, célula(s) T
    células T CD8. *Véase* CD8, célula(s) T
    definición, 182
    epitelio cortical del timo, 294
    infecciones por virus del herpes, 335
    inhibición, **fig. 12-5**
    moléculas del MHC
      clase I. *Véase* MHC de clase I, moléculas
      clase II. *Véase* MHC de clase II, moléculas
    péptidos bacterianos *N*-formilados, 208
    proteínas, 197-199
    virus de la gripe, 335
Antígeno, receptor de. *Véanse también* Célula B, receptores (BCR); Célula T, receptores de (TCR)
    linfocitos, agrupación, **fig. 6-11**
      formación de enlaces cruzados, **fig. 6-11**
    transducción de señales, 227-244. *Véanse también moléculas específicas*
      cascada de cinasa de MAP. *Véase* MAP, cinasa de, cascada
      específicos de células B. *Véase* Célula B, receptores (BCR), vías de señalización
      específicos de células T. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
Antígeno, sitios de unión a, 111, 118-120. *Véase también* Variable, región (inmunoglobulinas)
    regiones determinantes de complementariedad. *Véase* Complementariedad, regiones determinantes de (CDR)
Antígeno(s), 2
  bibliotecas de despliegue, 751
  captación
    células
      de Langerhans, **fig. 8-15**
      con micropliegues (M) multifenestradas, 464-465, **fig. 11-8**
    tejido linfoide relacionado con el intestino. *Véase* Intestino, tejido linfoide relacionado con el (GALT) definición, 735
  depuración, autoinmunidad, 631, **fig. 14-32**
  derivados del citosol, **fig. 5-3**
  determinantes. *Véase* Epítopos
  diversidad
    evasión inmunitaria. *Véase* Inmunitaria, evasión
    polimorfismo del MHC, 207-208
    polisacáridos capsulares, 498, **fig. 12-1**
  especificidad, 341, 383-384
  modulación, evasión inmunitaria tumoral, **fig. 15-14**
  presentación cruzada, 187
  reconocimiento, 111-142
    células T. *Véase* Célula(s) T
    enlazado, **fig. 9-4**
  retención
    centros germinales, **fig. 9-14, fig. 9-15**
    folículos linfoides, 437
  tamaño/forma, 120
  tipos
    dependientes del timo. *Véase* Timo, antígenos dependientes del (TD)
    equilibrio de respuesta, **fig. 1-34**
    haptenos. *Véase* Haptenos
    independientes del timo. *Véase* Timo, antígenos independientes (TI)
    particulados, 736, 739
    proteínas, 736, **fig. 3-8**
  transporte
    bazo, **fig. 1-19**
    ganglios linfáticos, **fig. 1-18**
    tejidos linfoides, 325-326
Antígenos propios, tolerancia a, 14-15, 602-603, **fig. 14-2.** *Véase también* Autoinmunitarias, enfermedades
    células T, **fig. 8-23, fig. 14-9**
      autorreactivas, 606-607
      CD4 CD25, 608-609
      células T_H3, 608-609
      células T_R1, 608-609
      reguladoras, 607-609, **fig. 14-2, fig. 14-9**
    citocinas, **fig. 14-2**
    definición, 599
    desarrollo, 600, 603
      AIRE, 603, **fig. 14-4**
      concentraciones altas de antígenos, 600-601
      concentraciones constantes de antígenos, 600-601
      linfopoyesis, 258
      muerte celular inducida por activación, 610
      reconocimiento enlazado, 383
    linfocitos reactivos contra antígenos propios, 603-605
    periférica. *Véase* Periférica, tolerancia
    regulación, 609, 610
    respuesta inmunitaria innata, 611
    sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario, 605-606, **fig. 14-2**
    tolerancia central, 602
Antígenos, procesamiento, 182-196, **fig. 1-16, fig. 5-8.** *Véase* MHC:péptido, complejo
    agentes patógenos extracelulares, 182
    asparaginil endopeptidasa, 191
    aumento con interferón-γ, 185-186
    catepsinas, 191
    célula B, 182
    células dendríticas, 7, 182
    definición, 182
    enlaces disulfuro, 191
    HLA-DM, **fig. 5-11**
    inhibición con cloroquina, 191
    macrófagos, 182
    proteínas, 197-199
    reductasa de tiol lisosómica inducida por interferón-γ, 191
Antihistamínicos, tratamiento de alergias, 580-581
Antihistona, anticuerpos, **fig. 14-19**
Antiinflamatorios, 656-657
  tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, 665
Antiinmunoglobulina, anticuerpos, 746-747
    anticuerpos antiisotipo, 747
    cromatografía por afinidad, 747
Antiinsulina, anticuerpos, 611
Antiintegrina, anticuerpos, **fig. 15-11**
Antiinterleucina 6, anticuerpos, terapia de enfermedad autoinmunitaria, **fig. 15-11**
Antiinterleucina 15, anticuerpos, **fig. 15-11**
Antiisotipo, anticuerpos, 747
Antilinfocito, globulina (ALG), 661, 667
Antimicrobianos, péptidos, 47
    evolución de respuesta inmunitaria innata, 713-714
    producción de fagocitos, **fig. 2-6**
Antiperoxidasa tiroidea, anticuerpos, 611
Antiplaquetas, anticuerpos, **fig. 14-14**
Anti-Ro, anticuerpos, 622
    exantema de lupus neonatal, **fig. 14-14**
    lupus eritematoso diseminado, 622
Antirreceptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH), anticuerpos, 611, **fig. 14-23**
    enfermedad de Graves, **fig. 14-14, fig. 14-21**
Antirreceptor de insulina, anticuerpos, **fig. 14-23**
Antirretrovírica, terapia, infección por VIH. *Véase* VIH
Antirribosoma, anticuerpos, **fig. 14-19**
Antisuero, definición, 735
Antivenina, enfermedad del suero, 584
AP-1, factor de transcripción
    activación, 235-236
      cascada de la cinasa de MAP, **fig. 6-20**
    expresión de IL-2, 238, **fig. 6-23**
    vías de señalización de células T, **fig. 6-18**
Apaf-1, inhibición de la apoptosis, 249, **fig. 6-33**
Apareamiento no consanguíneo, polimorfismo de MHC, 207
APECED, síndrome. *Véase* Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)
Apéndice, 20, 462, 463-464
APOBEC, infección por VIH, 537, 540

- Apoptosis, 18
  - acción de agente patógeno citosólico, 365
  - activación de caspasa-3, 366-367
  - autoinmunidad, 631, **fig. 14-32**
  - células B autorreactivas, 269-271, **fig. 7-12**
  - células diana, células T citotóxicas, 365
  - definición, 247, 364
  - desarrollo de célula T, 275-276
    - selección negativa, 294-297
  - factor de necrosis tumoral-α, 248, **fig. 6-32**
  - FADD, 248, **fig. 6-32**
  - fagocitosis, 367
  - Fas (CD95), 248, 365, **fig. 6-31**
  - fragmentación de DNA nuclear, 365
  - inducida por células T citotóxicas, **fig. 8-36**
  - inhibición, **fig. 6-33**
    - Bad, 249, **fig. 6-34**
    - Bcl-2, 249, **fig. 6-34**
    - Bid, 249, **fig. 6-34**
    - PUMA, 249, **fig. 6-34**
  - intrínseca (vía mitocondrial), 247, 248
  - ligando Fas (CD178), 248, 365
  - receptor de factor de necrosis tumoral, 248, **fig. 6-32**
  - selección de células B, **fig. 9-11**
  - timocitos, **fig. 7-18**
  - valoraciones de TUNEL, 770, **fig. A-38**
  - vía de señalización, 247-249, **fig. 6-31**
  - vía extrínseca, 247
- Apúrica/apirimídica, endonucleasa 1 (APE), 168
  - introducción de mutación, **fig. 4-24**
    - mellas de cadena individual, 168
- *Arabidopsis thaliana,* defensinas, 714
- Armazón, regiones (FR), 118-119, **fig. 3-6**
- Aromáticos, aminoácidos, estructura de anticuerpo, 122
- Artemis, proteína
  - adición de nucleótido P, 154
  - defectos, **fig. 12-14**
  - deficiencia, 152
  - recombinación V(D)J, 150
- Arthus, reacción de, 584, 777, **fig. 13-26**
  - C5a, 584
  - mecanismo, **fig. 13-1**
- Asintomático, periodo, infección por VIH, 529-530, **fig. 12-18, fig. 12-28**
- Asma, **fig. 13-2**
  - alérgica *véase* Alérgica, asma
  - aspectos genéticos, 562, **fig. 13-8**
  - crónica, 572
  - mecanismo, **fig. 13-1**
  - prevalencia, 562
- Asparaginil endopeptidasa, procesamiento de antígeno, 191
- Ataxia-telangiectasia, 519, **fig. 12-7**
- ATM, defectos, 519
- Atopia, definición, 560
- Atópica, dermatitis, 576-577
  - células T_H2, 577
  - deficiencia de IL-18, **fig. 13-19**
  - expresión excesiva de caspasa-1, 577
  - IL-13, 577
  - IL-4, 577
  - ratones KCASP1Tg, 577, **fig. 13-19**
- ATP, casete de unión al (ABC), proteínas. *Véase* ABC (casete de unión al ATP), proteínas
- Autoanticuerpos, 589-590, 615-616, **fig. 14-16, fig. 14-17.** *Véanse también anticuerpos específicos*
  - antígenos
    - extracelulares, 621-622
    - superficie celular, **fig. 14-20**
  - células sanguíneas, 617-619
  - colágeno de tipo IV, 621, **fig. 14-19, fig. 14-24**
    - definición, **600**
  - complejos inmunitarios, 618, 621-622
  - cromatina, 611
  - desmogleína-3, 616-617, **fig. 14-14**
  - diabetes mellitus de tipo 1, 611
  - DNA, **fig. 14-19**
  - enfermedad de Graves, 611, **fig. 14-14, fig. 14-21**
  - esclerosis múltiple, **fig. 14-16**
  - exantema de lupus neonatal, **fig. 14-14**
  - fagocitosis, 618
  - histonas, **fig. 14-19**
  - inflamación, 615, **fig. 14-17**
  - insulina, 611
  - lupus eritematoso diseminado, 611, 614, 622, **fig. 14-16, fig. 14-19**
  - miastenia grave, 620-621, **fig. 14-12, fig. 14-14, fig. 14-16, fig. 14-22**
  - patogenia. *Véase* Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia
  - pénfigo vulgar, **fig. 14-14**
  - peroxidasa tiroidea, 611
  - plaquetas, **fig. 14-14**
  - púrpura trombocitopénica, **fig. 14-14**
  - reacciones de hipersensibilidad, 617
  - receptores, 621, **fig. 14-21, fig. 14-22, fig. 14-23**
    - acetilcolina, 621, **fig. 14-12, fig. 14-14, fig. 14-22, fig. 14-23**
    - hormona estimulante de la tiroides, 611, **fig. 14-14, fig. 14-21, fig. 14-23**
    - insulina, **fig. 14-23**
  - ribosomas, **fig. 14-19**
  - Ro, 622, **fig. 14-14**
  - SLE, 616
  - tiroiditis de Hashimoto, 611
- Autoantígenos, **fig. 14-19**
  - definición, 600
  - factor reumatoide, 605
  - ligandos de receptor de tipo Toll, 603-604, **fig. 14-5**
  - receptor de tipo Toll 9, **fig. 14-5**
  - tolerancia periférica, 602
- Autofagia, procesamiento de antígenos, 191
- Autoimmunitaria, colitis, células T reguladoras, **fig. 14-10**
- Autoinflamatorias, enfermedades, 588-590, **fig. 13-33.** *Véanse enfermedades/trastornos específicos*
- Autoinjertos, trasplante, 638
- Autoinmunidad. *Véanse* Autoinmunitarias, enfermedades; Antígenos propios, tolerancia a
- Autoinmunitaria
  - anemia hemolítica, 617-618, 635
    - antígeno I, **fig. 14-19**
    - grupo sanguíneo Rh, **fig. 14-19**
    - patogenia, **fig. 14-19, fig. 14-20**
    - tratamiento con rituximab (anti-CD20), 667
  - púrpura trombocitopénica, 618-619
    - anticuerpos antiplaquetas, **fig. 14-14**
    - autoanticuerpos, **fig. 14-14**
    - integrina de plaquetas, **fig. 14-19**
    - patogenia, **fig. 14-19**
    - transferencia placentaria, **fig. 14-14**
- Autoinmunitarias, enfermedades, 34-35, 599-654, **fig. 14-1**. *Véanse también enfermedades/trastornos específicos*
  - agrupación familiar, 612
  - causas. *Véase* Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia
  - clasificación, 611-612, **fig. 14-11**
    - específicas de órganos, 611-612
    - generales, 611-612
    - patogenia, 617, **fig. 14-19**
  - crónicas, 615-617
  - definición, 599
  - detección, 775
    - microscopia de inmunofluorescencia indirecta, 776
  - diferencias de género, 627, **fig. 14-29**
  - distribución geográfica, 634
  - experimentos de transferencia de células, **fig. 14-13**
  - ignorancia, 604
  - patogenia. *Véase* Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia
  - prevalencia, 600
  - ratones con supresión génica, 628-629, **fig. 14-32**
  - transferencia *in utero*, 613-614, **fig. 14-5, fig. 14-14**
  - tratamiento, 664-672, **fig. 15-11**
    - fármacos antiinflamatorios, 665
    - fármacos inmunosupresores, 665
    - inmunoglobulina por vía intravenosa, 619
    - terapia con anticuerpos, 666-667
- Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia, 610-611, 612-614, 615-617, **fig. 14-16**
  - activación
    - linfocitos, 604
    - macrófagos, 623
  - antígenos intracelulares, 604
  - apoptosis, 631, **fig. 14-32**
  - autoanticuerpos. *Véase* Autoanticuerpos
  - base ambiental, 627
  - base genética, 626-637, 637, **fig. 14-32**
    - defecto del gen FOXP4, **fig. 14-30**
    - defectos de AIRE, 603, 627, **fig. 14-30, fig. 14-32**
    - defectos del gen DNasa I, **fig. 14-32**
    - defectos del gen Fas, 628, **fig. 14-30, fig. 14-32**
    - defectos del gen FasL, **fig. 14-32**
    - deficiencia de CD25, 628
    - deleciones del gen CTLA-4, 629, 631, **fig. 14-30**
    - genes del MHC, 631-633
    - genes únicos, 627-628, **fig. 14-30**
    - mutaciones de Bcl-2, 609
    - mutaciones de CD22, 631
    - mutaciones del ITIM, 631
    - mutaciones del receptor Fc, 631
    - polimorfismos de un solo nucleótido, 629
    - ratones con supresión génica, 628-629

Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia (*cont.*)
      células B, **fig. 14-16**
      células T, 617, 622-625, **fig. 14-16**
        células T CD4, 623
        células T CD8, 623
        ignorancia, 604
      complejo de ataque de membrana, 619
      complemento, 618-620, 631, **fig. 14-32**
      defectos
        gen de la cadena ζ, **fig. 14-32**
        lectina fijadora de manosa, **fig. 14-32**
        TNF-α, **fig. 14-32**
      depuración de antígenos, 631, **fig. 14-32**
      diseminación de epítopos, 615-617, **fig. 14-18**
      eventos externos, 634
      fármacos, 636
      hipótesis de Toll, 603-604
      infecciones, 611, 634-635, **fig. 14-37, fig. 14-38**
        enfermedad de Lyme, 636
        imitación molecular, 635-636, **fig. 14-38**
        regulación alterada de la respuesta inmunitaria, 634-635
      inflamación, 622-625
        inespecífica, 610-611
      leucotrieno B4, 619
      modelos en animales, 610-611
      presentación de antígenos, **fig. 14-32**
      toxinas, 634
      vías de señalización, 631, **fig. 14-32**
Autoinmunitario
  regulador (AIRE). *Véase* AIRE (regulador autoinmunitario)
  síndrome linfoproliferativo (ALPS**)**, 363, 628, **fig. 14-32**
    defectos genéticos, **fig. 14-30, fig. 14-32**
Autoinmunitario poliendocrino, síndrome, tipo 1. *Véase* Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)
Auxiliares, célula(s) T, 9, 32. *Véase también* CD4, célula(s) T; $T_{H}1$, célula(s); $T_{H}2$, célula(s)
    activación de células B. *Véase* Célula(s) B, cD40
    antígeno de tipo 2 independiente del timo, **fig. 9.16**
    centros germinales, **fig. 9-10**
    definición, 379
    expresión de ligandos, 385
    liberación de citocinas, **fig. 9-6**
    memoria. *Véase* Memoria, células T auxiliares de
    reconocimiento de antígenos, 32
    regulación de respuesta de anticuerpo, 437-438
    uso del término, 32
Aves, diversificación de anticuerpo, **fig. 4-26**
Avidez (anticuerpos)
  definición, 740, **fig. A-12**
  IgM, 400-401
  medición, 747
    con diálisis de equilibrio, 745-746

Azatioprina, 656, 657, 658
  efectos adversos, 658
  mecanismo de acción, 658

B
2B4, interacciones con la proteína relacionada con SLAM, 523
B y T, atenuador de linfocitos (BTLA), 242
    células B, 243
    células T, 243
    emisión de señales y ITIM, 243
    expresión de linfocito, 243
B, célula(s). *Véase* Célula(s) B
    corona, bazo, 20, **fig. 1-19**
B, linfocito, receptor de. *Véase* CXCL13 (receptor de linfocito B:BLC:MCP-4)
B, linfocitos. *Véase* Célula(s)
B, proteína activadora específica del linaje (BSAP), 262
    unión a Pax-5, 262, **fig. 7-10**
B-1, células B (células B CD5), 101-102, 306-307, **fig. 2-61**
    antígenos
      de carbohidratos, **fig. 2-62**
      independientes del timo de tipo II, 397
    células B de la zona marginal *vs,* **fig. 7-40**
    células B *vs,* **fig. 7-40**
    definición, 306
    desarrollo, 306
    funciones, 306-307
      producción de IgM, 400-401, **fig. 2-62**
      producción de inmunoglobulina A secretora, 471
    ratones con deficiencia de, 102
b1i. *Véase* LMP7
B-2, células B, 306
B220, **fig. 7-6, fig. 7-10, fig. 7-45**
b5i. *Véase* LMP7
B7, moléculas (CD80/CD86)
    activación de células T, 240-241, 344-345, **fig. 2-23, fig. 8-25**
    expresión
      células B, 341
      células dendríticas, 337, 425, **fig 8-11**
      células de Langerhans, **fig. 8-15**
      inducida por agente patógeno, 58, **fig. 2-22**
      macrófagos, 340, 370, **fig. 8-42**
      plasmablastos, 388
    presentación de antígenos
      CD28, 345
      células T, 344-345, **fig. 2-23**
    receptor inhibidor. *Véase* CTLA-4 (CD152)
    unión a CD28
      activación de célula T, 344-346
      interacciones entre APC y célula T, 240-241, 344-345
    unión a CTLA-4 (CD152), 346, **fig. 8-22**
B7-RP, proliferación de célula B, 385
Bacillus anthracis, 423, **fig. 9-23**
Bacteriana, endocarditis, 622
Bacterianas, adhesinas, infección celular, **fig. 9-26**
Bacterias, 1, 41
  adherencia a superficie celular, **fig. 9-26**
  cápsulas, 50
    respuesta de antígeno TI, **fig. 9-17**
    unión a FcR, 412
  componentes, como adyuvantes, 693
  DNA, activación de célula dendrítica, 338
  evasión inmunitaria, 50
  extracelular, 41
    eliminación de anticuerpo, 30, **fig. 1-26**
  flora no patogénica, 47-48
  gramnegativas, paredes celulares, **fig. 2-14**
  intracelular, 364
    fases de la respuesta inmunitaria, **fig. 10-28**
    respuesta de células T, 31-32
    respuestas de células $T_{H}1$, 31-32, **fig. 1-28, fig. 8-43**
    respuestas granulomatosas, **fig. 8-44**
  intracelulares obligadas, 41
  lipopolisacáridos. *Véase* Lipopolisacárido (LPS)
  mecanismos inmunitarios, **fig. 10-16**
    bloqueo de la ruta de infección, 406
    inflamación, 12, **fig. 1-8**
  paredes celulares, **fig. 2-14**
  piógenas. *Véase* Piógenas, infecciones bacterianas
  polisacáridos, activación de célula B, 397-398
  quimioatrayentes producidos por, 85
  superantígenos, 206-207, **fig. 5-22**
  vacunas de organismos vivos atenuados, 696
Bacteriófago P1, sistema del, ratones con supresión génica, 781-782, **fig. A-48**
Bad, inhibición de apoptosis, 249, **fig. 6-34**
BAFF, cambio de isotipo, 393
  supervivencia de célula B, 304-305
Basal, membrana celular, células con micropliegues (M) (multifenestradas), 464-465
Basófilos, 7, **fig. 1-4**
  alergenos, 571
    reacciones de fase tardía, 567
Bazo, 9, 20, 299-300
  anatomía/estructura, 20, **fig. 1-19**
    folículos, **fig. 1-19**
    pulpa
      blanca, 20, 299, **fig. 1-19**
      roja, 20, **fig. 1-19**
    seno menor, **fig. 1-19**
    zona
      del manto, 299
      marginal, 299, **fig. 1-19**
      perifolicular, **fig. 1-19**
  captura de células B, **fig. 9-7**
  células dendríticas, 299-300, **fig. 1-19**
  células T, 299
  desarrollo
    citocinas, **fig. 7-37**
    TNF-α, 301
  funciones, 20
  linfocitos, **fig. 1-19**
  purificación de linfocitos, 758-759
  ratón *vs,* ser humano, **fig. 1-19**
4-1BB(CD37), 347, 385
4-1BB, ligando, 385
    desarrollo, 571
      progenitores, **fig. 1-3**
    factores de crecimiento, 571
    IgE, 162, 560
    liberación de proteína básica mayor, 571
    receptores Fc, 410, **fig. 4-16**
      FcεRI, 413, 560, 567, 571
      receptores Fcε, 162
    reclutamiento
      activación de células cebadas, 414

    reacciones alérgicas, 567
  secreción de citocinas
    IL-4, 560, 571
    IL-13, 571
Bcl-2
  expresión, células T
    efectoras, **fig. 10-22**
    indiferenciadas, **fig. 10-22**
    memoria, 447, **fig. 10-22**
  inhibición de la apoptosis, 249, **fig. 6-33, fig. 6-34**
  mutaciones, 609
  translocaciones de genes, tumores de células B, 312
bcl-6, gen, translocaciones, tumores de células B, 312
Bcl 10, activación del factor de transcripción NFκB, **fig. 6-22**
Bcl-X_L, gen, supervivencia de células B, 395
Bcr-Abl, proteínas de fusión, leucemia mieloide crónica, 681
BDCA-2, células dendríticas plasmacitoides, 339, **fig. 8-11**
Behring, Emil von, 1-2
β, barriles, regiones estructurales, 117, 118-119
β, cadenas, **fig. 3-5**
β, integrina, células de memoria efectoras, 449
β, láminas, estructura de inmunoglobulina, 117, 118-119, **fig. 3-5**
β2-adrenérgico, receptor
  alergias, 560-561
  susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
Bevacizumab, 684
Bicatenario, DNA, expresión de interferón, 94, **fig. 2-53**
Bid, inhibición de apoptosis, 249, **fig. 6-34**
Bidimensional, electroforesis en gel de poliacrilamida (2D-PAGE), 755, **fig. A-20**
Biológica, terapia, definición, 665
Biomphalaria glabrata, proteínas relacionadas con fibrinógeno, 722
Biosensores, 767-769, **fig. A-35**
Biovaloraciones, citocinas, 71-72
Birkbeck, gránulos de, células de Langerhans, 335
Bisagra, región
  inmunoglobulinas, 114, **fig. 3-3, fig. 3-4**
  TCR, **fig. 3-12**
Blanca, pulpa. *Véase* Bazo
Blau, síndrome de, 590-591, **fig. 13-33**
BLC. *Véase* CXCL13 (receptor de linfocito B:BLC: MCP-4)
BLIMP-1 (proteína de maduración inducida por linfocitos B 1), desarrollo de célula B, 395
Blk, tirosincinasas, **fig. 6-24, fig. 6-26**
  ITAM, 239, **fig. 6-24**
BLNK (proteína de unión de las células B)
  activación de tirosincinasa Syk, 240
  unión a cinasa Tec, 240
Bloom, síndrome de, 519, **fig. 12-7**
Bolsa de Fabricio, 9, **fig. 4-26**
Bordetella pertussis, **fig. 9-23**
  como adyuvantes, 739
  mortalidad, **fig. 11-2**
  ruta de infección de mucosas, 698
  toxina, **fig. 9-23**
    como adyuvante, 691, 693, 695
  vacunas, 689, 690-691, 691. *Véase también* Difteria-tétanos-tos ferina (DPT), vacuna
    célula entera, 691
    hemaglutinina filamentosa, 691
    no celulares, 691
    pertactina, 691
Borrelia burgdorferi. Véase Lyme, enfermedad de
Botulínica, toxina, **fig. 9-23**
BP-1, aminopeptidasa, **fig. 7-6**
Bradicinina, 52, 79
5-Bromo-4-cloro-3-indolil, fosfato de, 753
Bronquiolitis, virus sincitial respiratorio, 506
Bronquios, tejido linfoide relacionado con (BALT), 22, 464
Brucella abortus, **fig. 9-18**
Bruton, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), de, 510-511
  Streptococcus pneumoniae, 510
Bruton, tirosincinasa de (Btk), 234
  desarrollo de células B, 266, 510, **fig. 7-10, fig. 12-9**
  mutaciones, 510, **fig. 12-9**
BSAP. *Véase* B, proteína activadora específica del linaje (BSAP)
Btk. *Véase* Bruton, tirosincinasa de (Btk)
BTLA. *Véase* B y T, atenuador de linfocitos (BTLA)
Burkholderia pseudomallei, inflamación, 435-436
Burkitt, linfoma de, 502
  características celulares, **fig. 7-41**
  monoclonalidad, **fig. 7-43**
  mutaciones del gen V, 310
  oncogén *MYC*, 312
Burnet, Macfarlane, 14
Bursectomía, 778

C
C, dominios. *Véase* Constante, región (inmunoglobulinas)
C, quimiocinas, 84-85
  características, **fig. 2-46**
C, regiones. *Véase* Constante, región (inmunoglobulinas)
C, tipo, lectinas, linfocitos citolíticos naturales, 96, 98
C1, inhibidor de (C1INH), 78-79, **fig. 2-26**
  deficiencia, 79, 515
  funciones, **fig. 2-42**
  regulación del complemento, **fig. 2-43**
C1, proteína del complemento, 65, **fig. 2-29**
  deficiencia, 79, **fig. 12-12**
  estructura, **fig. 2-27**
  regulación, **fig. 2-43**
C1q, proteína del complemento, **fig. 2-26, fig. 2-27, fig. 2-29**
  defectos del gen, **fig. 14-30, fig. 14-32**
  estructuras, 65, 407
  evolución, 719
  inicio de la vía clásica, 62
  interacción con proteína C reactiva, 92-93
  receptor, **fig. 2-26**
  regulación, **fig. 2-43**
  unión a anticuerpo, 407, **fig. 9-28**
  unión al complejo inmunitario, 408-409
C1r, proteína del complemento, 65, **fig. 2-26, fig. 2-27, fig. 2-29**
  regulación, **fig. 2-43**
C1s, proteína del complemento, **fig. 2-26, fig. 2-27, fig. 2-29**
  división de C4, **fig. 2-31**
  organización, 65
  regulación, **fig. 2-43**
C2, proteína del complemento, **fig. 2-29**
  deficiencia, **fig. 12-12**
  división, 65, **fig. 2-28**
  genes, **fig. 5-13**
    defectos, **fig. 14-32**
C2b, proteína del complemento, **fig. 2-26**
  generación, 65, **fig. 2-28**
  opsonización, 69
C3, convertasas
  acciones, **fig. 2-25**
  funciones, 63, 64-65, 72, 73
    generación, 62-63, **fig. 2-28**
  opsonización, 69
  regulación, **fig. 2-43**
  vía
    alternativa. *Véase* Complemento, vía alternativa
    clásica. *Véase* Complemento, vía clásica
    de unión a lectina. *Véase* Complemento, vía de unión a lectinas
C3, proteína del complemento, **fig. 2-29**
  abundancia en el plasma, 73
  deficiencia, infecciones piógenas, 478
  división, 64-76, 65, **fig. 2-28, fig. 2-32.** *Véanse también* C3a, proteína del complemento; C3b, proteína del complemento
  equinodermos, 717-718, **fig. 16-5**
  evolución, **fig. 16-11**
  hidrolizado, 64-76, **fig. 2-32**
  receptor (CD21/35), equinodermos, 718, **fig. 16-5**
  vía del complemento alternativa, **fig. 2-33**
C3a, proteína del complemento, **fig. 2-26**
  acciones, **fig. 2-25**
  deficiencia, **fig. 12-12**
  generación, 63, 65, **fig. 2-28, fig. 2-32**
  inflamación, 75, 425, **fig. 2-39**
  receptor, 74
    distribución/función, **fig. 2-37**
C3b, proteína del complemento, **fig. 2-26, fig. 2-32**
  acciones, 73, **fig. 2-25, fig. 2-36**
  complejos inmunitarios, **fig. 9-14**
  desactivación, 69, 79, 81
  división, 74-75
    regulación del complemento, **fig. 2-43**
  generación, 63
  opsonización, 69, **fig. 2-38, fig. 9-32**
  sobre la superficie de agentes patógenos, 73
  unión a
    CD21 (CR2), 239
    célula hospedadora, 69, 71
  vía
    alternativa, **fig. 2-32**
    clásica, 65, **fig. 2-28**
C3d, proteína del complemento
  unión a
    antígeno, **fig. 6-12**
    CD21 (CR2), 382

- C3dg, proteína del complemento
  - producción, 74-75
  - unión a CD21 (CR2), 382
- C4, proteína de unión a (C4BP), 79-80, **fig. 2-26**
  - funcional, **fig. 2-42**
  - regulación del complemento, **fig. 2-43**
- C4, proteína del complemento, **fig. 2-29**
  - defectos, **fig. 14-32**
  - deficiencia, **fig. 12-12**
  - división, 65, 67-68, **fig. 2-30, fig. 2-31**
  - genes, **fig. 5-13**
- C4a, proteína del complemento, **fig. 2-26, fig. 2-29**
  - inflamación, 75, **fig. 2-39**
- C4b, proteína del complemento, **fig. 2-26, fig. 2-29**
  - desactivación, 67-68, 79-80
  - división, **fig. 2-43**
  - generación, 65, **fig. 2-28, fig. 2-30, fig. 2-31**
  - hidrólisis/desactivación, **fig. 2-31**
  - opsonización, 73, **fig. 2-31**
- C4c, proteína del complemento, generación, **fig. 2-43**
- C4d, proteína del complemento, generación, **fig. 2-43**
- C5, proteína del complemento
  - división, 64, **fig. 2-36**. *Véanse también* C5a, proteína del complemento; C5b, proteína del complemento
  - formación del complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40**
- C5a, convertasa de, 73
  - acciones, 63
  - generación, **fig. 2-36**
- C5a, proteína del complemento, **fig. 2-26**
  - acciones, 74, 85, **fig. 2-25**
    - extravasación de leucocito, 88-89
    - formación de complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40**
    - inflamación, 52, 75, 425, **fig. 2-39**
    - opsonización, **fig. 2-38**
  - anafilatoxina, **fig. 2-38**
  - deficiencia, **fig. 12-12**
  - enfermedad autoinmunitaria, 619
  - generación, 63, 73, **fig. 2-36**
  - reacción de Arthus, 584
  - receptor, 74
    - distribución/función, **fig. 2-37**
- C5b, proteína del complemento, **fig. 2-26**
  - acciones, **fig. 2-25, fig. 2-36**
    - formación de complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40, fig. 2-41**
  - generación, 63, 73, 75, 77, **fig. 2-36**
- C6, proteína del complemento, 77, **fig. 2-26**
  - deficiencia, **fig. 12-12**
  - formación de complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40, fig. 2-41**
- C7, proteína del complemento, 77, **fig. 2-26**
  - deficiencia, **fig. 12-12**
  - formación de complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40, fig. 2-41**
- C8, proteína del complemento, 77, **fig. 2-26**
  - deficiencia, **fig. 12-12**
  - formación de complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40, fig. 2-41**
- C9, proteína del complemento, 77, **fig. 2-26**
  - deficiencia, **fig. 12-12**
  - formación de complejo de ataque de membrana, **fig. 2-40, fig. 2-41**
- CAD. *Véase* Caspasa, desoxirribonucleasa activada por (CAD)
- Cadena δ. *Véase* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
  - TCR. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), γ:δ
- Cadherina(s)
  - circulación de linfocito por MALT, **fig. 11-12**
  - epidérmica, **fig. 14-19**
- Calcineurina
  - activación de NFAT, 234, **fig. 6-21**
  - inhibición por ciclosporina A/tacrolimús, 658, **fig. 15-4**
  - vías de señalización de células T, **fig. 6-18**
- Calcio intracelular
  - como segundo mensajero, 223, **fig. 6-4**
  - vías de señalización, 234, **fig. 6-17**
- Cα, dominio
  - organización genómica, **fig. 4-17**
  - región de cambio (Sα), TCR, **fig. 4-27**
  - TCR, 124
- Calmodulina
  - activación del NFAT, 234, **fig. 6-21**
  - como segundo mensajero, **fig. 6-4**
- Calnexina
  - asociación con moléculas del MHC de clase II, 192
  - generación de complejo MHC de clase I:péptido, 187-188, **fig. 5-5**
  - unión a cadena invariable, 192
- Calostro, IgG, 403
- Calreticulina, generación de complejo MHC de clase I:péptido, 188, **fig. 5-5**
- cAMP, vías de señalización de GPCR, 252
- Campath-1H (anticuerpo anti-CD52), 661, 667
  - trasplantes, 662
- Cáncer. *Véase* Tumor(es)
- *Candida albicans*, infecciones por (candidiasis), **fig. 10-16**
  - inmunodeficiencia, 508
  - sida, 540
- Candidatos, genes, alergias, 560-562
- Capsulares, polisacáridos. *Véase* Polisacáridos capsulares
- Captura, pruebas de inmunoadsorbentes ligadas a enzimas (ELISA). *Véase* Enzimas, pruebas de inmunoadsorbentes ligadas a (ELISA), captura/emparedado
- Carbohidratos, antígenos de, células B-1, **fig. 2-62**
- Carboxipeptidasa, liberación por células cebadas, **fig. 13-12**
- Carbunco, 423, **fig. 9-23**
- CARD, familia de genes, 58. *Véase también* NOD, proteínas
- CARD4, sistema inmunitario de las mucosas, 477-478, **fig. 11-19**
- CARD15. *Véase* NOD2 (CARD15)
- Cardiaco, trasplante, **fig. 14-45**
- CARMA1, activación del factor de transcripción NFκB, **fig. 6-22**
- Cartilaginosos, peces
  - inmunoglobulinas, 726-727
  - moléculas del MHC, 728
  - respuesta inmunitaria adaptativa, 724-725
  - TCR, 727-728
- Caseificación, necrosis de, 372
- Caseína cinasa 2 (CK2), activación del NFAT, 237
- Caspasa, desoxirribonucleasa activada por (CAD)
  - activación, 367
  - señalización de apoptosis, **fig. 6-31**
- Caspasa-1, dermatitis atópica, 577
- Caspasa-3
  - acción de granzimas, 366-367
  - activación, 366-367
- Caspasa-8 (FLICE)
  - antígeno tumoral, **fig. 15-17**
  - señalización de apoptosis, **fig. 6-31**
- Caspasa(s)
  - apoptosis, 247-248, **fig. 6-31, fig. 6-33**
    - caspasas
      - efectoras, 247
      - iniciadoras, 247
  - vía de señalización Fas, **fig. 6-31**
- Catenina β, como antígeno tumoral, **fig. 15-17**
- Catepsina B, procesamiento de antígenos, 191
- Catepsina D, procesamiento de antígenos, 191
- Catepsina G, liberación de células cebadas, **fig. 13-12**
- Catepsina L
  - desarrollo de células T CD4, 294
  - división de cadena invariable, 193
  - epitelio cortical del timo, 294
  - procesamiento de antígenos, 191
- Catepsina S
  - división de cadena invariable, 193
  - procesamiento de antígenos, 191
- Cbl, vía dependiente de ubiquitina, 226-227, **fig. 6-8**
- CC, quimiocinas, 84-85. *Véanse también tipos específicos*
  - características, **fig. 2-46**
  - unión a eosinófilos, 570
- CCL1, sistema inmunitario de las mucosas, **fig. 11-19**
- CCL2 (MCP-1), 88, **fig. 2-26**
  - acción
    - macrófagos, **fig. 8-43**
    - monocitos, 559-560
  - características, **fig. 2-46**
  - células T_H1, 372
  - células T_H2, 571
  - infección por VIH, **fig. 12-22**
  - maduración de célula dendrítica, 337
  - rechazo crónico de injerto, 644
  - sistema inmunitario de las mucosas, 478, **fig. 11-19**
- CCL3 (MIP-1α)
  - características, **fig. 2-46**
  - células cebadas, **fig. 13-12**
  - equilibrio de células T_H1/T_H2, 428-429
  - infección por VIH, 539
  - sistema inmunitario de las mucosas, 478
- CCL4 (MIP-1β)
  - características, **fig. 2-46**
  - equilibrio de células T_H1/T_H2, 428-429
  - infección por VIH, 539
  - sistema inmunitario de las mucosas, 478
- CCL5 (RANTES), 84-85
  - características, **fig. 2-46**
  - células endoteliales, 443
  - equilibrio de células T_H1/T_H2, 428-429
  - infección por VIH, 539, **fig. 12-22**
  - rechazo crónico de injerto, 644
  - sistema inmunitario de las mucosas, 478
  - unión a eosinófilos, 570

- CCL9 (MIP-1γ), células dendríticas relacionadas con GALT, 465
- CCL11 (eotaxina), 570
  - infección por VIH, **fig. 12-22**
- CCL13, monocitos, 559-560
- CCL15, características, **fig. 2-46**
- CCL17 (MCP-3)
  - eosinófilos, 570
  - infección por VIH, **fig. 12-22**
  - monocitos, 559-560
- CCL17 (TARC)
  - expresión de endotelio vascular, **fig. 10-10**
  - unión a CCR4, 433-434, **fig. 10-10**
- CCL18 (DC-CK)
  - características, **fig. 2-46**
  - células dendríticas, 337, **fig. 8-11**
- CCL19 (MIP-3β), 424, **fig. 7-38**
  - captura de células B indiferenciadas, 386
  - células dendríticas interdigitadas, 302
  - circulación de linfocito MALT, 467
  - desarrollo de tejido linfoide, **fig. 7-38**
  - señales de dirección de células T, 330
    - ganglios linfáticos, 302
  - unión a CCR7, 438
- CCL20 (MIP-3α)
  - células dendríticas relacionadas con GALT, 465
  - sistema inmunitario de las mucosas, 478, **fig. 11-19**
- CCL21 (quimiocina de tejido linfoide secundario: SLC), 424, **fig. 7-38**
  - captura de célula B indiferenciadas, 386
  - células dendríticas interdigitadas, 302
  - células T indiferenciadas, **fig. 8-8**
    - señales de dirección, 330
  - circulación de linfocitos por el MALT, 467
  - desarrollo de tejido linfoide, **fig. 7-38**
  - extravasación/diapédesis de linfocitos, **fig. 8-4**
  - señales de dirección de células T, 302, 329, 330
  - unión a CCR7, 438
- CCL24, 570
- CCL25 (TECK), circulación de linfocitos por el MALT, 468, **fig. 11-12**
- CCL26, 570
- CCL27 (CTAK)
  - expresión en queratinocitos, 434, **fig. 10-10**
  - unión de CC$_{R}$10, **fig. 10-10**
  - unión de CC$_{R}$10 (GPR-2), 434
- CCL28 (quimiocina epitelial de mucosas: MEC)
  - circulación de linfocitos por el MALT, 468, **fig. 11-12**
  - ligandos de CCR10, 468
- CCR1, células dendríticas, **fig. 8-14**
- CCR2
  - células céntricas, **fig. 8-14**
  - infección por VIH, **fig. 12-22**
- CCR3 (receptor de eotaxina)
  - asma alérgica, 575
  - bloqueo, tratamiento de alergia, 582-583
  - eosinófilos, 570
  - expresión en células epiteliales pulmonares, 575
- CCR4
  - células T de la mucosa, 468
  - expresión de células T hacia la piel, 433-434, **fig. 10-10**
  - unión a CCL17, 433-434, **fig. 10-10**
- CCR5
  - células dendríticas, **fig. 8-14**
  - expresión, 531, **fig. 10-22, fig. 10-25**
  - infección por VIH, 531, 532, **fig. 12-22**
    - alelos mutantes, 532
    - deficiencia, 532-534
- CCR6
  - células dendríticas, **fig. 8-14**
  - sistema inmunitario de las mucosas, 478
- CCR7
  - células B
    - expresión, 303
    - señales de dirección, 386, 437-438
  - células dendríticas convencionales, **fig. 8-11**
  - células de memoria central, 449
  - circulación de linfocitos por el MALT, 467, **fig. 11-11**
  - señales de dirección de células T, 329, 330
    - hacia ganglios linfáticos, 302
  - unión a
    - CCL19, 438
    - CCL21 (quimiocina de tejido linfoide secundario: SLC), 438
- CCR9
  - células B, activación, 470
  - células T de mucosas, 472
  - circulación de linfocito por el MALT, 468, **fig. 11-11, fig. 11-12**
  - linfocitos intraepiteliales, 473
- CCR10 (GPR-2)
  - activación de célula B, 470
  - circulación de linfocito por el MALT, **fig. 11-12**
  - ligandos, 468
  - unión a CCL27 (CTAK), 434, **fig. 10-10**
- CD1, 211-212
  - células B de la zona marginal, 306
  - clasificación, 211
  - expresión, 211
  - reconocimiento, células T NK, 431
- CD2 (LFA-2), 87
  - células T
    - CD4 armadas, **fig. 8-26**
    - citotóxicas maduras, 340
  - desarrollo de célula T, 277, **fig. 7-20, fig. 7-25, fig. 7-46, fig. 8-17**
  - interacciones con
    - leucocito, **fig. 8-7**
    - proteína relacionada con SLAM, 523
  - unión a LFA-1, 357
- CD2, proteína de unión a (CD2BP1), mutaciones, 589-590
- CD3, **fig. 6-10**
  - anticuerpos. *Véase* Anti-CD3, anticuerpos
  - CDR, adición/sustracción de nucleótido, 154
  - defectos
    - cadena γ, 520
    - cadena ε, 520
  - desarrollo de célula T, 277, **fig. 7-20, fig. 7-24, fig. 7-25**
  - estructura, **fig. 6-10**
  - expresión de pre-TCR, 285
  - TCR, vías de señalización, 228
- CD4, 31, 133-138
  - desarrollo de célula T, 277-278, **fig. 7-19, fig. 7-20, fig. 7-21, fig. 7-24, fig. 7-46**
    - activación de célula T indiferenciada, **fig. 8-18**
    - vías de señalización, 133, **fig. 6-12, fig. 6-18**
  - estructura, 133-134, **fig. 3-24**
  - formación de homodímero, 133
  - TCR, vías de señalización, 231
  - unión a
    - gp120, 531
    - Lck, 134
    - MHC de clase II, 133-134, **fig. 3-25**
- CD4 CD25, células T
  - desarrollo, 608
  - diabetes mellitus de tipo 1, 608
  - encefalitis autoinmunitaria experimental, 608
  - lupus eritematoso diseminado, 608. *Véase también* Reguladoras, células T (T$_{reg}$)
  - mecanismos de acción, 608
  - rechazo de injerto, 608, 663
    - enfermedad de injerto contra hospedador, 608
  - tolerancia de antígenos propios, 608
- CD4, célula(s) T, 31. *Véanse también* Auxiliares, célula(s) T; T$_{H}$1, célula(s); T$_{H}$2, célula(s)
  - activación, **fig. 2-22**
    - células dendríticas, 435
  - autoinmunidad, 623
    - artritis reumatoide, 625
    - esclerosis múltiple, 623-624
  - células CD8 de memoria, 451-452, **fig. 10-26**
  - desarrollo, 290-294, 350, 352-353, **fig. 7-19**
    - catepsina L, 294
  - diferenciación, 426-429
    - citocinas, 426-429
    - respuesta a infecciones, **fig. 10-5**
  - distribución en sangre periférica, **fig. A-25**
  - enfermedad celiaca, 578-579, **fig. 13-22**
  - funciones efectoras, 182, **fig. 8-27**
    - activación
      - células B. *Véase* Célula(s) B, activación
      - células dendríticas, 435
      - células T citotóxicas, 352, **fig. 8-28**
      - macrófagos, 137
    - desarrollo de células T, **fig. 7-46**
    - hipersensibilidad de contacto, 587
    - moléculas, **fig. 8-26, fig. 8-33**
    - regulación de subgrupo, 430-431
    - respuestas de células T CD8, 435-437, **fig. 10-13**
    - supresión de tumores, 681
  - infección por VIH, 529, 538, 539, **fig. 12-23**
  - moléculas de superficie celular, **fig. 8-26**
    - expresión de CCR5, 531
    - ligando Fas (CD178), 365
  - presentación de antígenos, **fig. 1-33**
    - agentes patógenos
      - extracelulares, **fig. 5-2**
      - intravesiculares, **fig. 5-2**
    - complejos MHC de clase II:péptido, 33, 181, 182, 183, 324, **fig. 1-31, fig. 1-33**
    - sensibilidad, 229
  - producción de citocinas, **fig. 8-34**
    - IL-2, 360
    - IL-4, 360
    - interferón-γ, 360
    - medición, 775
  - sistema inmunitario de las mucosas, 473
  - tejido linfoide relacionado con el intestino, 366, **fig. 11-10**
  - valoraciones, 770-772

CD5
  células B. *Véase* B-1, células B (células B CD5)
  desarrollo de célula T, **fig. 7-46**
CD8, 31, 133-138
  cadenas α, formación de homodímero, 134
  desarrollo de células T, 277-278, **fig. 7-19, fig. 7-20, fig. 7-21, fig. 7-24, fig. 7-46**
  estructura, 134, **fig. 3-24**
  linfocitos intraepiteliales, 473
  TCR, vías de señalización, 231
  unión a Lck, 135
  unión al MHC de clase I, 133, 134, **fig. 3-25, fig. 3-26**
CD8, célula(s) T, 31. *Véase también* Citotóxicas(s), célula(s) T
    activación, 352
      “efectos de espectador”, 436-437
      IL-2, 352
      infección por VIH, 529
      sin células T CD4, 435-437
    autoinmunidad, 623
    desarrollo, 290-294, 350, **fig. 7-19**
    distribución en sangre periférica, **fig. A-25**
    funciones efectoras, 182, **fig. 8-21, fig. 8-27**
      activación de células B. *Véase* Célula(s) B, activación
      equilibrio de T_H1/T_H2, 428
      regulación de tolerancia de antígenos propios, 609, 610
      supresión de tumores, 681
    hipersensibilidad de contacto, 587-588
    Listeria monocytogenes, 436
    moléculas efectoras, **fig. 8-33**
    presentación de antígenos
      agentes patógenos citosólicos, **fig. 5-2**
      complejos MHC de clase I:péptido, 181, 182, 209, 324
      desarrollo, 229
    producción de citocinas, **fig. 8-34**
      interferón-γ, 199, 360, 370
    reacciones de hipersensibilidad. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo IV
    tejido linfoide relacionado con el intestino, 366, **fig. 11-10**
$CD8^+$ $CD28^-$, célula(s) T, 647
CD10, desarrollo de célula B, **fig. 7-45**
CD11b:CD18 (integrina $\alpha_M\beta_2$:Mac-1)
  interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
  macrófagos, 333
CD11c:CD18. *Véase* CR4 (p 150 95: CD11c/CD18)
CD14 (receptor de lipopolisacárido)
  macrófagos, 48, **fig. 2-8**
  unión
    receptor de tipo Toll-4, 57
    TLR-4, 57, 250, **fig. 2-19, fig. 6-35**
CD16. *Véase* Fcγ RIII (CD16)
CD19
  complejo correceptor de célula B, 382, **fig. 6-25**
  desarrollo de célula B, **fig. 7-6, fig. 7-45**
CD21 (CR2), 74, **fig. 2-26**
  células B de la zona marginal, 306
  complejo correceptor de célula B, 239, 382
  unión a
    C3 B, 239
    proteínas del complemento, 382
    virus de Epstein-Barr, 501
CD21/35, 718, **fig. 16-5**
CD22
  ITIM, 244, **fig. 6-29**
  mutaciones, 631
CD23 (FcεRII), 567
CD24, desarrollo
    célula B, **fig. 7-6**
    célula T, **fig. 7-20**
CD25. *Véase* Interleucina-2, receptor (CD25)
CD27, interacciones entre APC y célula T, 346-347
CD28
  activación de célula T, 240-241, **fig. 8-25**
    presentación de antígeno, **fig. 2-23**
    reclutamiento
      de cinasa de serina/treonina Akt, 241-242
      de Grb2, 242
    vía de señalización de cinasa de MAP-Ras, 242
  presentación de antígeno, 345
  síntesis de IL-2, 345-346
  unión a molécula B7. *Véase* B7, moléculas (CD80/CD86)
CD30, proliferación de células B, 385
CD31 (PECAM)
  acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-12, fig. 2-26**
  extravasación, 90
    de leucocitos, **fig. 2-49**
CD34
  células T
    desarrollo, **fig. 7-46**
    direccionalidad, **fig. 8-5**
    indiferenciadas, **fig. 8-8**
  desarrollo de células B, **fig. 7-45**
  expresión de células endoteliales, 425
  vénulas endoteliales altas, 327
CD37 (4-1 BB), 385
CD38, desarrollo de células B, **fig. 7-45**
CD40
  activación de células B, 384-385, **fig. 9-2, fig. 9-3**
    infecciones víricas, **fig. 9-4**
  activación de macrófagos, 370, **fig. 8-41, fig. 8-42**
  células dendríticas convencionales, 339
  desarrollo de células B, 384-385, **fig. 7-45**
  interacciones entre célula T auxiliar y célula B, **fig. 9-6**
  señalización, 363
    células CD8 de memoria, 451
  unión a CD40L, activación de macrófagos, 369
CD40, ligando (CD40L:CD154)
    activación
      de células B, **fig. 9-2, fig. 9-3**
        infecciones víricas, **fig. 9-4**
      de macrófagos, **fig. 8-41**
    cambio de isotipo, 392-394
    células dendríticas convencionales, 339
    células T_H1, 370, 385
      activación de macrófagos, 369
    deficiencia, cambio de isotipo, 392-393
    desarrollo de célula plasmática, 388
    función efectora de célula T, 363
    interacciones entre célula T auxiliar y célula B, **fig. 9-6**
    muerte de bacterias intracelulares, **fig. 8-43**
    mutaciones, y síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X, 513
    unión a CD40, activación de macrófagos, 369
CD40RO, desarrollo de células T, **fig. 7-46**
CD43 (leucosialina), desarrollo de células B, **fig. 7-6**
CD44
  células T CD4 armadas, **fig. 8-26**
  desarrollo de células T, 278-279, **fig. 7-20, fig. 7-46**
  expresión, células T
      efectoras, **fig. 10-22**
      indiferenciadas, **fig. 10-22**
      de memoria, 448, **fig. 10-22**
CD45 (antígeno común de leucocito:LCA)
  células T CD4 de memoria, 448
  vías de señalización
    células T, **fig. 6-18**
    citocina, 247
CD45R (B220), **fig. 7-6, fig. 7-10, fig. 7-45**
CD45RA
  desarrollo de células T, **fig. 7-46, fig. 10-9**
    células T CD4 armadas, **fig. 8-26**
  expresión, células T
      efectoras, **fig. 10-22**
      indiferenciadas, **fig. 10-22**
      de memoria, **fig. 10-22**
CD45RO, expresión
    células T
      efectoras, 433, **fig. 8-26, fig. 10-9, fig. 10-22**
      indiferenciadas, **fig. 10-22**
      de memoria, **fig. 10-22, fig. 10-25**
CD50. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 3 (ICAM-3:CD50)
CD50P. *Véase* P-selectina (CD62P)
CD54. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 1 (ICAM-1:CD54)
CD58 (LFA-3), 87
  activación de células T indiferenciadas, **fig. 8-17, fig. 8-18**
  células dendríticas convencionales, **fig. 8-11**
  interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
CD59 (protectina), 80
  deficiencia, 81, 478
  funciones, **fig. 2-42**
  regulación del complemento, **fig. 2-43**
CD62E. *Véase* E-selectina (CD62E)
CD62L. *Véase* L-selectina (CD62L)
CD64 (FcγRI), **fig. 9-30**
CD66, organización genómica, **fig. 2-57**
CD69, expresión
    células T
      efectoras, **fig. 10-22**
      indiferenciadas, **fig. 10-22**
      de memoria, 447, **fig. 10-22**
    desarrollo de células T, **fig. 7-46**
CD70, interacciones entre APC y célula T, 346-347
CD80. *Véase* B7, moléculas (CD80/CD86)
CD81 (TAPA-1), complejo de correceptor de célula B, 382, **fig. 6-25**
CD86. *Véase* B7, moléculas (CD80/CD86)
CD94
  linfocitos citolíticos naturales, 97-98
  organización genómica, **fig. 2-57**
CD95. *Véase* Fas (CD95)
CD102. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 2 (ICAM-2:CD102)
CD106. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 3 (ICAM-3:CD50)
CD117. *Véase* Kit (c-Kit:CD117)

CD120, desarrollo de célula B, **fig. 7-45**
CD122, expresión
  células T
    efectoras, **fig. 10-22**
    indiferenciadas, **fig. 10-22**
    de memoria, **fig. 10-22**
CD127, expresión
  células T
    efectoras, **fig. 10-22**
    indiferenciadas, **fig. 10-22**
    de memoria, **fig. 10-22**
CD135, desarrollo de células B, **fig. 7-45**
CD154. *Véase* CD40, ligando (CD40L:CD154)
CD178. *Véase* ligando Fas (CD178)
CD206 (receptor de manosa), transmisión de VIH, 531
CD207 (Langerina), transmisión de VIH, 531
Cdc42, vías de señal, 224
CDC62P. *Véase* P-selectina (CD62P)
CDE 19:CD21: CD81. *Véase* Célula B, complejo correceptor de (CD19:CD21:CD81)
cDNA, bibliotecas, **fig. A-22**
  identificación de genes, 756-757
  TCR, 124
Cebadas, células, 7, **fig. 1-3. fig. 1-4**
  activación, 413-414
    mediada por complemento, 75
  alergias, 566, 567-569, **fig. 13-15**
  características, 567-568
  desarrollo, 567
  desgranulación, 413-414, **fig. 9-35**
    proteína básica mayor, 571
  distribución, 567, **fig. 13-11**
    mucosas. *Véase* Cebadas, células, mucosa
    tejido linfoide relacionado con el intestino, 366, **fig. 11-10**
    tejidos epiteliales, 567
    tubo digestivo, **fig. 13-11**
    vasos sanguíneos, **fig. 13-11**
    vías respiratorias, **fig. 13-11**
  factor de crecimiento, 567
  funciones efectoras, **fig. 1-4**
    aumentos del flujo de linfa, 414
    infecciones por helmintos intestinales, **fig. 11-27**
    inmunorregulación, 569
    interacciones con IgE, 162, 560, **fig. 9-35, fig. 13-6**
    parasitosis, 414-415
    reclutamiento de células, 414
  interacciones con anticuerpos, **fig. 4-16**
  mediadores inflamatorios/citocinas, 568-569, **fig. 9-35, fig. 13-12**
    CCL3 (MIP-1α), **fig. 13-12**
    CRT$_H$2, 569
    esterasa de serina, 568
    factor activador de plaquetas, 568, **fig. 13-12**
    histamina, 414, **fig. 13-12**
    IL-4, 429, 560, 568, **fig. 13-6, fig. 13-12**
    IL-13, 568, **fig. 13-12**
    leucotrienos, 414, 568, **fig. 13-12**
    prostaglandina, 414, 568-569
    quimasas, 568, **fig. 13-12**
    TNF-α, 414, 568, **fig. 13-12**
    triptasa, 568, **fig. 13-12**
  mucosa, 567
    reacciones alérgicas, **fig. 13-15**
    receptores de complemento, **fig. 2-37**
    receptores Fc, 410, **fig. 9-30**
      FcγRIII, 413
      fcεRI, 162, 402, 413-414, 560, 567, 568, **fig. 9-35**
      receptor FcγRII-B, 411
    respuesta inflamatoria, 52
      local, 414
    sensibilización, isotipos, **fig. 9-19**
Celiaca, enfermedad, 482, 560, 578-580, **fig. 13-28**
  anatomía patológica, 578, **fig. 13-21, fig. 13-24**
  aspectos genéticos, 580
  gluten, reconocimiento, **fig. 13-22**
Célula B, complejo correceptor de (CD19:CD21: CD81), **fig. 6-25**
  efectos de la respuesta a antígeno, 382-383
  vías de señalización. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
Célula B, receptores de (BCR), 9, 111. *Véanse también* Antígeno(s); Antígeno, receptor de; Inmunoglobulina(s), unidas a membrana (mIg)
  activación de célula B, 381
  agrupación, **fig. 6-11, fig. 6-24**
  edición, 270-271, **fig. 7-12**
  especificidad, 305-306
  estructura, **fig. 6-9**
    anticuerpos *vs,* 112
  forma secretada. *Véase* Anticuerpos
  formación de enlaces cruzados, 229, **fig. 6-11, fig. 6-24**
    antígenos independientes del timo de tipo II, 397
    desarrollo de célula B, 272, **fig. 9-11**
  generación, 143-174
    de diversidad, 16-17, 263
  TCR *vs,* 16, 17-18, **fig. 3-14**
  vías de señalización, 227, 239-240, **fig. 6-24**. *Véase también* MAP, cinasa de, cascada
    cinasa PI 3, 239
    complejo correceptor (CD19:CD21:CD81), 228, 239-240
    ITAM, 228, 239, **fig. 6-9**
      cinasa Syk, 239, **fig. 6-26**
      estructura, 228
      familia Src, 239
      tirosincinasas Blk, 239
      tirosincinasas Fyn, 239
      tirosincinasas Lyn, 239
    ITIM, **fig. 6-29**
    proteínas de señalización invariables, 228
Célula(s) B
  activación. *Véase* Célula(s) B, activación
  agotamiento, 778
  atenuador de linfocitos B y T, 243
  células B de la zona marginal *vs,* **fig. 7-40**
  células B-1. *Véase* B-1, células B (células B CD5)
  células B-1 *vs,* **fig. 7-40**
  complejo correceptor, 74-75, **fig. 6-25**
  desarrollo. *Véase* Célula(s) B, desarrollo
  dinámica de población, **fig. 7-5.39**
  distribución
    bazo, **fig. 1-19**
    centro germinal, 445
    distribución en sangre periférica, **fig. A-25**
    focos primarios en el bazo, **fig. 9-7**
    folículos linfoides, 19
  efectos
    ciclosporina A/tacrolimús, **fig. 15-3**
    citocinas, **fig. 8-34**
  enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-16**
    terapia, **fig. 15-11**
  enfermedades de inmunodeficiencia, 510-512
  especificidad de antígeno, **fig. 1-11**
    atrapamiento en zonas de células T, **fig. 9-7**
  expresión de CCR7, 303
  expresión de CD40, 384-385
  expresión del MHC, **fig. 3-27**
    clase II, 136
  funciones efectoras, 28-30, **fig. 1-26.** *Véanse también funciones específicas*
    formación, 25-26, **fig. 1-23**
  ignorancia, **fig. 7-12**
    clonal, **fig. 7-12**
  indiferenciadas. *Véase* Indiferenciadas (maduras), células B
  inmaduras. *Véase* Inmaduras, células B
  interacciones
    células T$_H$1, 360
    células T$_H$2, 357
  maduras. *Véase* Indiferenciadas (maduras), células B
  memoria. *Véase* Memoria, células B de
  mitógenos. *Véase* Timo, antígenos independientes del (TI)
  presentación de antígenos, 23, 182, **fig. 8-15, fig. 8-16**
    complejos inmunitarios, **fig. 9-15**
    especificidad, 383
    expresión de B7, 341
    expresión de molécula coestimuladora, 341
    interacciones con células T, 340-341, **fig. 1-22**
    MHC de clase II, 191
    órganos linfoides periféricos, **fig. 8-10**
    preferencias de antígeno, 341
  producción de anticuerpos, **fig. 10-15**
    unión a células T CD4, 137
  proliferación, 25-26
    B7-RP, 385
    CD30/CD30L (CD153), 385
    centros germinales, 388-389, **fig. 1-18, fig. 9-9**
    citocinas, 384-385
    cordones medulares, 438
    después de activación inducida por antígeno, **fig. 9-3**
    ICOS, 385
    ligando 4-1BB/4-1BB, 385
    respuesta a infecciones, **fig. 10-14**
    tejidos linfoides periféricos, 437
  receptor de antígeno. *Véase* Célula B, receptores de (BCR)
  receptores del complemento, **fig. 2-37**
  receptores Fc, **fig. 9-30**
    receptor FcγRII-B, 411
  reconocimiento bacteriano, 27-28
  regulación de tolerancia de antígenos propios, 609, 610
  reposo, **fig. 9-8**
  secreción de linfotoxina, 302

Célula(s) B (*cont.*)
  señales de dirección, 437-438
    ganglios linfáticos/médula ósea, **fig. 10-14**
    moléculas de adherencia, 437-438
    quimiocinas, 437-438
    tejido linfoide periférico, 302, **fig. 1-7**
  supervivencia/maduración, 18, 304-307, 394-395
    BAFF, 304-305
    Bcl-X$_L$, 395
    especificidad BCR, 305
    fuente de señal, **fig. 1-7**
    naturaleza de las señales, 305-306
    señales, **fig. 6-33**
  tumores, 308-311. *Véanse también tumores específicos*
    análisis clonal, **fig. 7-42**
    características celulares, **fig. 7-41**
    reordenamiento de gen que codifica para inmunoglobulina
    translocaciones cromosómicas, 312, **fig. 7-44**
  vías de señalización. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
Célula(s) B, activación, 23, 381-400, **fig. 1-11, fig. 9-1**
  antígenos
    dependientes del timo, 381
    independientes del timo, **fig. 9-16**
  BCR, 381
  cambio de isotipo. *Véase* Isotipo, cambio de
  CCR10, 470
  CCR9, 470
  células T activadas, 32, **fig. 1-21**
  células T auxiliares, 383-384, **fig. 9-1, fig. 9-2**
    antígenos microbianos *vs,* 383
    células T$_H$1, **fig. 8-27**
    células T$_H$2, 32, 437, **fig. 9-3**
    encuentro en tejidos linfoides, **fig. 9-7**
    infecciones, **fig. 10-14**
      víricas, **fig. 9-4**
    moléculas efectoras, **fig. 9-6**
    polisacáridos bacterianos, 397-398
    producción de anticuerpos, 137
    reconocimiento
      antígeno enlazado, **fig. 9-4**
      enlazado, 383
  complejo moléculas del MHC clase II: péptido, 381
  especificidad de antígeno, 383-384
  expresión de CD40, 384-385
  formación de centro germinal, 388-390
  hipermutación somática, 390-392
  integrina α_4:β_7, 470
  policlonales, **fig. 9-16**
  señales
    inhibidoras, **fig. 6-29**
    requeridas, **fig. 1-21, fig. 9-2**
  unión a antígeno, **fig. 9-2**
  vacunas, **fig. 9-5**
Célula(s) B, desarrollo, 259-273, **fig. 7-45, fig. 9-9.** *Véase también* Linfopoyesis
  análisis FACS, 759
  anergia, 269, 272, 303, **fig. 7-12**
    bloqueo de la transducción de señales, 272
    migración hacia órganos linfoides periféricos, 272
  autorreactiva, 268-272
    apoptosis, **fig. 7-12**
    deleción clonal, **fig. 7-12**
    desarrollo de tolerancia central, 268
    edición de receptor, 270-271, **fig. 7-12**
    expresión de receptor de célula B, 269-270
    muerte/desactivación, **fig. 7-12**
  autorreactivas
    deleción clonal, 270, **fig. 7-12**
    destinos, 270-271, **fig. 7-12**
    edición de receptor, **fig. 7-13**
    formación de enlace cruzado con BCR, 272
  Btk, 266, **fig. 7-10, fig. 12-9**
    mutaciones, 510-511, **fig. 12-9**
  células B inmaduras, 267
    expresión de proteínas, **fig. 7-10**
  células pre-B, **fig. 7-6, fig. 7-45**
    expresión de genes de Ig, 262, **fig. 7-7**
    expresión de proteínas, **fig. 7-10**
    grandes, 262, **fig. 7-6, fig. 7-10**
    leucemias, 309-310
    linfopoyesis, **fig. 7-2**
    pequeñas, 262, **fig. 7-6, fig. 7-10**
    proliferación, **fig. 7-7**
    reordenamientos de genes de Ig, 262-263, 266-267, **fig. 7-10, fig. 7-11**
  células pro-B, 261, **fig. 7-4, fig. 7-6**
    expresión de cadena de inmunoglobulina, **fig. 7-7**
    tempranas, 262, **fig. 7-6, fig. 7-10**
    tardías, 262, **fig. 7-6, fig. 7-10**
    expresión de proteína, **fig. 7-10**
  citocinas/quimiocinas
    CXCL12 (factor de crecimiento derivado de células del estroma: SDF-1), 261
    CXCL13, 395-396
    CXCR4, 395-396
    CXCR5, 395-396
    factor de células del estroma, 261
    linfopoyetina derivada del estroma tímico, 261
  deficiencias, 508
  deleción clonal, 270, **fig. 7-12**
  desarrollo de célula T, 258
  desoxinucleotidiltransferasa terminal, 263, **fig. 7-10**
  diferenciación, **fig. 9-9**
  edición de receptor, 270-272, **fig. 7-12**
    células B autorreactivas, **fig. 7-13**
    expresión del gen *RAG*, 266*,* 270-271, 271-272
    locus de cadena pesada, 271
  endostio, 261
  etapas celulares, **fig. 7-1, fig. 7-2, fig. 7-6**
    célula pre-B, 262
      pequeña, 262
    célula pro-B tardía, 262, **fig. 7-45**
    célula pro-B temprana, 262, **fig. 7-45**
    células B de memoria, **fig. 7-45**
    células B inmaduras, **fig. 7-6, fig. 7-45**
    células del estroma, 260
    células pre-B. *Véase* Célula(s) B, desarrollo*,* células pre-B
    células primordiales, **fig. 7-6, fig. 7-45**
    células pro-B. *Véase* Célula(s) B, desarrollo*,* células pro-B
    linfoblastos, **fig. 7-45**
    plasmablastos, **fig. 7-45**
    precursores, **fig. 7-1**
    progenitores, **fig. 1-4**
  exclusión
    alélica, 260, **fig. 7-8**
    isotípica, 267-268
  expresión de inmunoglobulinas
    cadena ligera, **fig. 7-45**
    cadena pesada, **fig. 7-45**
    recombinasa V(D)J, 262-263
    reordenamiento génico. *Véase* Génicos, reordenamientos, inmunoglobulinas
  factores de transcripción, **fig. 7-10**
    Ikaros, **fig. 7-4**
  ignorancia, 303
    autoinmunidad, 604
  Igα (CD79α), 264-265, **fig. 6-9, fig. 7-7, fig. 7-10**
  Igβ (CD79β), 264-265, **fig. 7-7, fig. 7-10**
    activación de Syk, **fig. 6-24**
    BCR, **fig. 6-9**
  médula ósea, 259-261, **fig. 7-3**
    origen, **fig. 1-7**
  moléculas de superficie celular, **fig. 7-6, fig. 7-10, fig. 7-45.** *Véase también inmunoglobulinas más adelante*
    BLIMP-1 (proteína de maduración inducida por linfocitos B 1), 395
    CD45R (B220), **fig. 7-10**
    integrina α_4:β_1, 395-396
    receptor de IL-7, 260-261, **fig. 7-4**
  pre-BCR, 262, 264-266, **fig. 7-7**
    λ5, 264, 265, **fig. 7-10**
    proteínas sustitutas, 260
  proteínas RAG, 262-263, 266, **fig. 7-10**
  regulación, 18, **fig. 7-10**
  selección, **fig. 9-11**
    negativa, **fig. 7-1**
      enlace cruzado con BCR, 272
Célula T, receptores de (TCR), 9, 111-112. *Véanse también* Antígeno(s); Antígeno, receptor de; Inmunoglobulina(s); Célula(s) T, reconocimiento de antígenos
  α:β. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), α:β
  agrupación, 231
  BCR *vs.*, 16, **fig. 3-14**
  bibliotecas de cDNA, 124
  cambios, desarrollo de células T, 277-278
  complejo de receptor de célula T, 228-229
    estequiometría, 228
  complejos MHC:péptido. *Véase* MHC:péptido, complejo
  correceptores, **fig. 6-12**
  deficiencias, 520
  desarrollo, **fig. 7-19**
    de células T, **fig. 7-46**
  diversidad, 157-158, 171
    CDR3, 157-158
    diversidad combinacional, 158
    diversidad de unión, 158
    generación, 16-17
    hipermutación somática, falta de, 171
  efectos del polimorfismo del MHC, 200, 201-204
  especificidad, 204
  estructura, **fig. 1-13**

    evolución, 726, 727-728, **fig. 16-11**
    γ:δ *.Véase* Célula T, receptores de (TCR), γ:δ
    generación, 143-174
    genes, **fig. 4-12**
      organización de línea germinal, 156-157, **fig. 4-9**
      regiones C, 157
      reordenamientos génicos de. *Véase,* Génicos, reordenamientos, α:β TCR
    HV4, unión a superantígeno, 206
    linfocitos intraepiteliales, 473
    marcadores de superficie celular, **fig. 7-20**
    peces cartilaginosos, 727-728
    recombinación V(D)J, defectos, 156
    reconocimiento de antígenos, 17, **fig. 1-16, fig. 6-12**
      restricción de MHC, 32-34
    translocaciones, tumores de célula T, 312
    unión a
      moléculas extrañas del MHC, **fig. 5-21**
      péptido-dominante, 205, **fig. 5-21**
      superantígeno, **fig. 5-22**
    vías de señalización. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
Célula T, receptores de (TCR), α:β
      cadena α, 123-124, **fig. 3-12**
        dominios/regiones C, 124-125
        genes, 156-157, 158, **fig. 4-9**
        organización de genes, **fig. 4-11**
        susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
      cadena β, 123-124, **fig. 3-12**
        desarrollo de células T, 282, 283-286, **fig. 7-24**
        genes, 156-157, **fig. 4-9**
        organización de genes, **fig. 4-11**
      desarrollo, **fig. 7-19**
      direccionalidad hacia ganglios linfáticos, CCL19 (β de MIP-3), 302
      estructura, **fig. 3-28**
Célula T, receptores de (TCR), γ:δ, 124, 137
      cadena δ
        desarrollo, 281-282
        organización génica, 158-159, **fig. 4-11, fig. 4-14**
        segmentos génicos V (variable), **fig. 4-11**
        supresión, **fig. 4-15**
          génica, **fig. 7-24**
      cadena γ
        desarrollo, 281-282
        organización génica, 158-159, **fig. 4-11, fig. 4-14**
        segmentos génicos V (variable), **fig. 4-11**
      estructura, 133, **fig. 3-28**
      reconocimiento de antígenos, 159
      reordenamientos génicos de. *Véase* Génicos, reordenamientos, γ:δ
Célula T, receptores de (TCR), estructura, 123-125, **fig. 3-12, fig. 6-10**
      cristalografía de rayos X, 124
      dominio constante (C), 124-125, **fig. 3-12**
        genes, 157
      dominios variables, 124, **fig. 3-12**
        unión MHC:péptido, 132
        unión a superantígeno, 206-207
      dominios/regiones C, **fig. 3-12**
      enlaces disulfuro, **fig. 3-12**
      fragmentos de Fab *vs.,* 124, **fig. 3-11**
      región bisagra, **fig. 3-12**
      segmentos CDR3, espectrotipificación, 767, **fig. A-34**
Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización, 228-244, **fig. 6-12, fig. 6-18**
      activación de factor de transcripción. *Véase* MAP, cinasa de, cascada
      cascada de cinasa de MAP, 236
      CD4, asociación con, 231
      CD8, asociación con, 231
      complejo CD3, 228
      correceptores. *Véase* CD4; CD8
      factor nuclear de células T activadas, 237
      ITAM, 229, **fig. 6-10, fig. 6-18**
        activación de ZAP-70, 233, **fig. 6-16**
        fosforilación, 231-232
        Fyn, proteincinasa, 231
        Lck, proteincinasa, 231
        Src, tirosincinasas, 231-233
        unión a ZAP-70, 233-234, **fig. 6-14**
      ITIM, **fig. 6-29**
      LAT, 233, **fig. 6-16**
      proteincinasa C, 236
      RasGRP, 236
      SLP-76, 233, **fig. 6-16**
      ZAP-70, 223-224, 233-234, **fig. 6-12, fig. 6-14, fig. 6-16, fig. 6-18**
        activación de LAT, 233, **fig. 6-16**
        activación de SLP-76, 233, **fig. 6-16**
        fosforilación de proteínas de andamiaje, 223-224
Célula(s) T, 9
  activación, 23, **fig. 1-11, fig. 2-23, fig. 6-12**
    CD45 RA, **fig. 10-9**
    CD45RO, **fig. 10-9**
    células dendríticas, **fig. 1-21**
    efectos de la rapamicina, 660-661
    expresión de CXCR4, 531
    ICAM-1, **fig. 10-9**
    LFA-1, **fig. 10-9**
    L-selectina, **fig. 10-9**
    mecanismo de acción, **fig. 8-25**
    moléculas de adherencia intracelular, 328-329
    participación de correceptores, **fig. 6-12**
    presentación de antígenos, 229-230, 331, 344
    regulación por disminución de receptor de esfingosina-1-fosfato, 330-331
    requerimientos, **fig. 8-25**
    señales
      inhibidoras, **fig. 6-29**
      requeridas, **fig. 1-21**
    VCAM-1, **fig. 10-9**
    VLA-4, **fig. 10-9**
  agotamiento
    in vivo, 777-778
    trasplante de médula ósea, 664
  aislamiento, 761-762, **fig. A-28**
    línea celular Jurkat, 762
  αβ. *Véase* Célula(s) T α:β
  alorreactividad, **fig. 5-21**
  anergia, **fig. 8-23**
  áreas dependientes de (TDA), placas de Peyer, **fig. 11-6**
  atenuador de linfocitos B y de linfocitos T, 243
  auxiliares. *Véanse* Auxiliares, célula(s) T; T$_H$1 célula(s); T$_H$2 célula(s)
  CD4. *Véase* CD4, célula(s) T
  citotóxicas (CD8). *Véase* Citotóxica(s), célula(s) T
  citotoxicidad mediada por. *Véase* Citotóxicas, célula(s) T
  clones, 761-762
  correceptores, 34. *Véase también* CD4; CD8
  desarrollo. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
  direccionalidad
    áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, 19
    bazo, 299, **fig. 1-19**
    CCL21 (quimiocina linfoide secundaria: SLC), 329
    CCR7, 329
    distribución en sangre periférica, **fig. A-25**
    ganglios linfáticos, 302
    hacia la piel, **fig. 10-10**
    reacciones alérgicas, 567
    tejido linfoide periférico, 386-387, **fig. 1-7**
  efectos de ciclosporina A/tacrolimús, **fig. 15-3**
  en enfermedad
    artritis reumatoide, 617, 625
    autoinmunidad. *Véase* Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia
    diabetes mellitus de tipo 1, 612, 617, 623, **fig. 14-16**
    enfermedades de inmunodeficiencia, 512-513, 517-519
    esclerosis múltiple, 623, **fig. 14-16**
    lupus eritematoso generalizado, 617, 623, **fig. 14-16**
    miastenia grave, **fig. 14-16**
  especificidad de antígeno, **fig. 1-11**
  expresión
    antígeno de linfocito cutáneo, 433-434, **fig. 10-10**
    MHC, **fig. 3-27**
  factor-1 (TCF-1), desarrollo de célula T, 286, **fig. 7-25**
  funciones efectoras, 30-32, **fig. 1-27**
    activación de células B, 32, **fig. 1-21**
    eliminación de agentes patógenos intracelulares, 30-32, **fig. 1-27**
    formación, 26, **fig. 1-23**
    rechazo de injertos, 638-639, **fig. 14-39**
    reconocimiento
      antígenos extraños, 205-206
      virus, 27-28
    tolerancia, **fig. 8-23**
  γδ. *Véase* Célula(s) T γ:δ
  homeostasis, 307
  indiferenciada. *Véase* Indiferenciada(s), célula(s) T
  inmunidad mediada por. *Véase* Célular, inmunidad mediada
  interacciones con células dendríticas, 331-332, 337-338
  líneas, 762
  memoria. *Véase* Memoria, células T de
  proliferación, 26, **fig. 1-23, fig. 8-21**
    efectos
      ciclosporina A/tacrolimús, 659-660
      rapamicina, 660-661
    medición, 775
    valoración de liberación de ^{51}Cr, 770, **fig. A-39**

Célula(s) T (*cont.*)
  receptores de antígenos. *Véase* Célula T, receptores de (TCR)
  reconocimiento de antígenos, 125-139. *Véanse también* MHC, restricción; Célula T, receptores de (TCR)
    adherencia transitoria, **fig. 8-18**
    efectos del polimorfismo del MHC, **fig. 5-18**
    moléculas B7 (CD80/CD86), 344-345
    presentación del MHC. *Véanse* MHC (complejo principal de histocompatibilidad); MHC de clase I, moléculas; MHC de clase II, moléculas
  reconstitución, trasplantes de médula ósea, 290
  respuestas de antígenos TI, **fig. 9-17**
  secreción de citocinas, 34, **fig. 8-34.** *Véanse también citocinas específicas*
    síntesis de IL-2, 345-346, 352, **fig. 8-21**
  señales de supervivencia, 18
    fuente, **fig. 1-7**
  sistema inmunitario de mucosas. *Véase* Mucosas, sistema inmunitario
  sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario, 606
  supresión, IL-10, 355-356
  terapia contra enfermedades autoinmunitarias, **fig. 15-11**
  tumores, 311-312, **fig. 7-42.** *Véanse también tumores específicos*
    monoclonalidad, **fig. 7-43**
    translocaciones de TCR, 312
  unión a superantígeno, 206-207, **fig. 5-22**
  vías de señalización, **fig. 6-18**
    CD4, **fig. 6-12**
    Fyn, **fig. 6-12**
    Lck, **fig. 6-12**
    trifosfato de inositol, 233
    unión a correceptor, **fig. 6-12**
  zonas de
    captura de células B, **fig. 9-7**
    ganglios linfáticos, 19
Célula(s) T, desarrollo, 344-345, 349-356, **fig. 7-46.** *Véase también* Linfopoyesis
    anergia, células autorreactivas, 602
    apoptosis, 275-276
    cambios de TCR, 277-278
      reordenamientos génicos, **fig. 4-28**
    células DN1, 278-279
    células DN2, 279
    células DN3, 279
    células DN4, 279
    células primordiales, **fig. 7-46**
    células T indiferenciadas, 323, 349-350
      tejido linfoide periférico, 325-326
    citometría de flujo, 759-761, **fig. 7-31**
    criptoplacas, 257
    deficiencia de MHC de clase II, **fig. 7-32**
    deficiencias, 508
    desarrollo de células B *vs.*, 258
    después de una timectomía, 275
    especificidad doble, 291-292
    exclusión alélica, 285
    expansión clonal, 326
    factores de transcripción, 285-286
      Ets-1, 285
      factor-1 de célula T, 286
      Fyn, 285
      GATA-3, 285
      Ikaros, 285
      Lck, 285
      TdT, 285
      ZAP-70, 285, **fig. 7-46**
    Fas, **fig. 7-46**
    granzima, **fig. 7-46**
    HSA, **fig. 7-46**
    interacciones MHC propio:péptido propio, 290-291
    interferón γ, **fig. 7-46**
    interleucinas, 278-279, **fig. 7-46**
      IL-2, 345
    ligando Fas, **fig. 7-46**
    maduración, 18, 18-19, **fig. 1-7**
      hacia células CD8 o CD4, 34
    moléculas de superficie celular, 277-279, 278-279, **fig. 7-20, fig. 7-24, fig. 7-46**
      correceptores, 277-278. *Véanse también* CD4, célula(s) T; CD8, célula(s) T
      Kit, 278-279
      líneas de célula, **fig. 7-2**
    Notch1, 274
    origen en la médula ósea, **fig. 1-7**
    perforina, **fig. 7-46**
    precursores, 274-276
    pre-TCR, 283-286
      cadena α, 279
      expresión de CD3, 285
      proliferación de señales, 285
    progenitores, **fig. 1-3**
    proliferación, 285, 349
    proteínas RAG, 285, **fig. 7-46**
    quimerismo de médula ósea, 289-290
    reactiva a antígenos propios, tolerancia de antígenos propios, 606-607
    regulación
      expresión de proteínas, **fig. 7-25**
      expresión del regulador, **fig. 7-25**
    relación con la edad, 275
    reordenamientos génicos, 280-282, 283-284, **fig. 7-24**
    restricción del MHC, 290-291
    selección negativa, 279, 288-298, 443
      AIRE, 296
      apoptosis, 294-297
      demostración experimental, 295-296
      especificidad/fuerza de señales, **fig. 7-36**
      participación de APC, **fig. 7-35**
      péptidos propios
        artificiales, 295
        naturales, 295
      proteínas específicas de tejido, 296
      timo, **fig. 7-33**
    selección negativa *vs.* selección positiva, 297-298
      hipótesis
        avidez, 297
        señalización cualitativa, 297-298
    selección positiva, 279, 286-298
      células de la corteza del timo, 293-294, **fig. 7-32**
      correceptores, 291-293, **fig. 7-30**
      definición, 288
      destino de fracaso, 291
      especificidad/fuerza de señales, **fig. 7-36**
      interacciones MHC-TCR, 280, 289-290, 291-292, **fig. 7-29**
      modelo en animales, 289-290
      modelos experimentales, **fig. 7-27, fig. 7-28**
    TdT, **fig. 7-46**
    timo, 274-276, **fig. 7-14, fig. 7-17**
      función del estroma, 275
      localización, **fig. 7-21**
      modelos en ratón, **fig. 7-17**
      regiones, 279-280
    timocitos, 275
      proliferación, 275-276
    timocitos “doble negativo”, 277, **fig. 7-19, fig. 7-20, fig. 7-46**
      citometría de flujo, **fig. 7-31**
      corteza del timo, 279-280
      desarrollo de células T, **fig. 7-46**
      expresión de proteínas celulares, **fig. 7-25**
      localización en el timo, **fig. 7-21**
      moléculas de superficie celular, 278-279
      reordenamientos génicos de TCR, **fig. 7-24**
    timocitos “doble-positivo”, 279, 285, 288, **fig. 7-19, fig. 7-20, fig. 7-46**
      citometría de flujo, **fig. 7-31**
      corteza del timo, 280
      desarrollo de células T, 285, **fig. 7-46**
      expresión de proteínas celulares, **fig. 7-25**
      localización en el timo, **fig. 7-21**
      reordenamientos génicos de TCR, **fig. 7-24**
    timocitos “positivo único”, 279, 288, **fig. 7-19, fig. 7-20**
      citometría de flujo, **fig. 7-31**
      médula del timo, 279
    tolerancia
      antígenos propios, **fig. 14-9**
        antígeno propio de afinidad alta, 600-601
      periférica, 303-304
    vías de señalización, 293
      Lck, 292-293
Célula(s) T α:β
  compromiso de linaje, 288
  desarrollo, 277-278, 278-279, 283-286, **fig. 7-19, fig. 7-20**
    pre-TCR, 281-282, 285
    progenitor, 280-282
    PTα, 285, **fig. 7-46**
    reordenamientos génicos *véase* Génicos, reordenamientos, α:β TCR
  receptores. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), α:β
Célula(s) T γ:δ, 101, **fig. 2-61**
  compromiso de línea, **fig. 7-22**
  desarrollo, 277-278, 281-283, **fig. 7-19, fig. 7-22**
    génicos *véase* Génicos, reordenamientos, γ:δ
  intraepitelial, 101, 473-474, **fig. 7-23**
  ondas de desarrollo, **fig. 7-23**
  ratones
    con deficiencia de, 101
    con supresión génica, inmunoevasión tumoral, 674-675
  receptores. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), γ:δ
  reconocimiento
    antígenos, 101, 159
    MHC de clase 1b, 208

- Celular
  - inmunidad mediada, 323-377
    - células T efectoras. *Véanse células T específicas*
    - células T_H1, 354
    - definición, 324, 774
    - interacciones específicas, **fig. 10-16**
    - mecanismos, 31-32
    - medición, 774-775
    - respuesta de anticuerpo *vs*, 89-690, 694
  - marcadores de superficie. *Véanse también moléculas específicas*
    - desarrollo
      - células B, **fig. 7-45**
      - células T, **fig. 7-46**
  - moléculas de adherencia, 87-88. *Véase también tipos específicos*
    - acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    - células T
      - CD4 armadas, **fig. 8-26**
      - efectoras, **fig. 8-30, fig. 10-9**
    - desarrollo temprano de células B, **fig. 7-3**
    - nomenclatura, 87-88
    - respuesta inflamatoria, 50-51
  - muerte, programada. *Véase* Apoptosis
  - señalización. *Véanse* Señalización, vías de; Señales, transducción de
  - superficie
    - moléculas. *Véanse células específicas; moléculas específicas*
    - proteínas, bibliotecas de expresión, **fig. A-22**
  - transferencia, experimentos de, 773-774, 777, **fig. A-42**
      - células T CD4 CD25, 608
      - encefalitis autoinmunitaria experimental, **fig. 14-13**
      - memoria inmunitaria, 443
      - terapia tumoral, 673-674
- Celulares, compartimientos, **fig. 5-1**
- Central, complejo de activación supramolecular (c-SMAC), sinapsis inmunitaria, 231
- Central, sistema nervioso, reservorio de VIH, 537
- Central, tolerancia, 602, 603
    - aparición de enfermedad autoinmunitaria, 603
    - definición, 268-269, 600
- Centrales, células de memoria, 449-450, **fig. 10-25**
    - CCR7, 449
    - células de memoria efectoras *vs,* 449-450
- Centrales (primarios), tejidos linfoides, 9-10, 257. *Véanse también tejidos específicos*
- Centroblastos, centros germinales, 389, **fig. 9-10**
- Centrocitos, centros germinales, 389, **fig. 9-10**
- Cerebro, expresión del MHC, **fig. 3-27**
- Cervicales, ganglios linfáticos, desarrollo, 301
- Cervicouterino, cáncer
    - antígenos tumorales, **fig. 15-17**
    - virus del papiloma humano-16, 680
- Cetuximab, 684
- C-Fos, vía de la cinasa de MAP, **fig. 6-20**
- CH$_{50}$, mediciones de complemento, 775
- Chaperones, generación de complejo MHC de clase I:péptido, 174-176, **fig. 5-5**
- Chédiak-Higashi, síndrome de, 517, 524-525, **fig. 12-13**
- CHF1, gen, mutaciones, 524
- *Chlamydia*, 41
- Choque
  - definición, 57
  - séptico. *Véase* Séptico, choque
  - térmico
    - proteína cognada 70 de (Hsc70), autofagia, 192
    - proteínas (HSP) de, vacunas tumorales, 685
- Cíclica, neutropenia, 515
- Cíclico, AMP (cAMP), vías de señalización de GPCR, 252
- Ciclina
  - cinasa 4 dependiente de, como antígeno tumoral, **fig. 15-17**
  - cinasa 9 dependiente de (CDK9), unión a proteína Tat, 536
  - T1, unión a Tat, 536
- Ciclofilina, unión a, ciclosporina A, 659
- Ciclosfosfamida, 615, 656, 657
  - efectos adversos, 658
  - mecanismo de acción, 658
- Ciclosporina A, 656, 658-659
  - activación de NFAT, 234
  - efectos sobre la IL-2, 346
  - mecanismo de acción, 658-659, **fig. 15-3, fig. 15-4**
  - trasplante, 644
- Cinina, sistema de, 52
- Citocina(s), 83. *Véanse también citocinas específicas*
  - activación de células B, **fig. 9-2**
    - antígeno independiente del timo de tipo II, **fig. 9-16**
    - infecciones víricas, **fig. 9-4**
  - aplicaciones
    - como adyuvantes, 695
    - terapia
      - de enfermedad autoinmunitaria, **fig. 15-11**
      - tumoral, 687, **fig. 15-24**
  - células T CD4
    - diferenciación, 426-429, **fig. 10-5**
    - medición, 774
  - definición, 358
  - efectos
    - ciclosporina A/tacrolimús, 658
    - rapamicina, 661
  - enfermedad. *Véanse también enfermedades/trastornos específicos*
    - artritis reumatoide, 625
    - asma alérgica, 574-575
    - enfermedades de inmunodeficiencia, 508
    - inflamación, 11, **fig. 2-11**
    - reacciones
      - alérgicas de fase tardía, 572
      - hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-27, fig. 13-30**
  - familias estructurales, 83, 361-362
  - funciones efectoras, **fig. 2-52, fig. 8-34**
    - activación de células B. *Véase* Célula(s) B, activación
    - cambio de isotipo, 392-394, **fig. 9-13**
    - desarrollo
      - células plasmáticas, 388
      - tejido linfoide, **fig. 7-37**
    - diferenciación de célula T_H1, 352-353
    - efectos locales/a distancia, 85-86, 359-360
    - expresión de moléculas del MHC, 137
    - infecciones por helmintos intestinales, 486, **fig. 11-27**
    - respuesta
      - de fase aguda, 92-94, **fig. 2-51**
      - inmunitaria innata, 421
    - tolerancia
      - a antígenos propios, **fig. 14-2**
      - fetal, 606-607
  - genes, **fig. 5-13**
  - receptores, 245
    - apéndice III, **fig. 8-35**
    - clase I, 362, **fig. 8-35**
    - clase II, **fig. 8-35**
    - estructura, **fig. 6-30**
    - vías de señalización, **fig. 6-30**
  - síntesis, **fig. 2-21**
    - células cebadas, **fig. 13-12**
    - células T, 34
      - auxiliares, **fig. 9-6**
      - efectoras, 358-363
      - de mucosas, 472-473
    - eosinófilos, 569, **fig. 13-13**
    - inducida por agente patógeno, 50, 58-59
    - macrófagos, 10, 50, 83, **fig. 1-8, fig. 2-44**
      - activados, 425
  - sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario, 605
  - tolerancia a antígenos propios, 427
  - valoraciones
    - biovaloraciones, 771-772
    - citometría de flujo, 771
    - ELISA de captura/emparedado, 765, 771, **fig. A-32**
    - ELISPOT, 771
    - reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa inversa, 771-772
  - vías de señalización, 245-247, 362. *Véase también* JAK/STAT, vía de señalización
    - CD45 (antígeno común de leucocito:LCA), 247
    - fosfatasa de células T, 247
    - proteína SOCs, 247
    - SHP, 247
    - terminación por retroalimentación negativa, 246-247
    - vía de la cinasa de MAP-Ras, 248
- Citocromo *c*, inhibición de la apoptosis, **fig. 6-33**
- Citoesqueleto, cambios
    - células T, **fig. 8-32, fig. 9-6.** *Véase también* Célula T, receptores (TCR), vías de señalización
    - formación de complejo de adherencia supramolecular, 357-358
- Citolíticos naturales, linfocitos, receptores inhibidores (KIR), 97-99
      - acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
      - estructuras, 97-98, **fig. 2-58**
      - evolución, 726
      - motivos de ITIM, **fig. 6-29**
      - organización genómica, **fig. 2-57**
      - transducción de señales, 98-99
- Citomegalovirus (CMV)
  - estimulación de translocación retrógrada, 190
  - evasión inmunitaria, **fig. 12-5**
    - inhibición por MHC de clase I:péptido, 190, **fig. 5-6, fig. 5-7**
  - generación de células T de memoria, **fig. 10-21**
  - latencia, 424

Citomegalovirus (*cont.*)
  sida, 540
    terapia antirretrovírica combinada, **fig. 12-28**
  valoraciones de tetrámero de MHC:péptido, 766
Citosol, **fig. 5-1**
  agentes patógenos, **fig. 5-2**
    apoptosis, 365
  antígenos peptídicos, **fig. 5-3**
  origen de antígeno, moléculas del MHC de clase I, 182
Citotóxicas(s), célula(s) T, 9, 31, 364-368, **fig. 1-27.** *Véase también* CD8, célula(s) T
    activación
      células dendríticas, 352
      células T CD4, 352, **fig. 8-28**
      enfermedad celiaca, 580, **fig. 13-24**
      requerimiento de células CD4, 352, **fig. 8-28**
    adherencia de célula diana, **fig. 8-30**
    control de agentes patógenos intracelulares, 41
    desarrollo, 340
    diferenciación, 350
    especificidad, 367-368
    expresión
      de CD2 (LFA-2), 340
      de LFA-1, 340
    funciones efectoras, 204, **fig. 8-27**
      inducción de apoptosis, 364-365, **fig. 8-36, fig. 8-40**
      infección por *Listeria monocytogenes*, 371
      infección por VIH, 538-539, **fig. 12-28**
      infecciones víricas, 31, 364, **fig. 1-27**
      reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-1**
    gránulos, 365-366, 368. *Véase también* Citotóxicas(s), célula(s) T, moléculas efectoras
      granulisina, 366
      granzimas, 366, **fig. 8-38**
      mecanismo de acción, 366
      perforina, 365-366, **fig. 8-38**
      serglicina, **fig. 8-38**
    ligando fas (CD178), 365
    melanoma, 680
    moléculas efectoras, 368, **fig. 8-33.** *Véase también* Citotóxicas(s), célula(s) T, gránulos
      interferón-γ, 368, 369
      liberación enfocada, **fig. 8-32, fig. 8-39**
      que desencadenan apoptosis, **fig. 8-37**
      TNF-α, 362, 368
      TNF-β, 368
    reconocimiento
      antígeno, 33, **fig. 1-32**
      moléculas del MHC de clase I, 32, 33, 135-136, **fig. 1-30, fig. 1-32**
    L-selectina, 340
    valoraciones, 770, 774
    vías de señalización, 366
    VLA-4, 340
Citotóxicos, 656, 657-658
  inmunosupresión, 526
Citotoxinas, definición, 358
c-Jun, vía de la cinasa de MAP, **fig. 6-20**
Clados, VIH, 527-528
Clanes, segmentos génicos variables, 148
Clara, zona, de centros germinales, 388, **fig. 9-10**
Clase, cambio de. *Véase* Isotipo, cambio de
Clínica, latencia (periodo asintomático), infección por VIH, 529-530, **fig. 12-18, fig. 12-28**
CLIP (péptido asociado con cadena invariable de clase II), 193,**fig. 5-9**
  complejo MHC de clase II:péptido, **fig. 5-10**
    HLA-DM, 193-194
Clona, 14
Clonal
  deleción, 15
    células B, 270, **fig. 7-12**
  diferenciación, células B de memoria, 444
  expansión, 23, 25
    células T, desarrollo, 326
    marco temporal, 26
  teoría de la selección,, 14, **fig. 1-11**
    postulados, **fig. 1-12**
    principio, 14, **fig. 1-11**
      fundamental de la inmunidad adaptativa, 15
Clonalidad, tumores de células B/T, **fig. 7-42**
Clonotípicos, anticuerpos, 14
Cloroquina, 191
Clostridium botulinum, **fig. 9-23**
  toxina, **fig. 9-23**
Clostridium difficile, **fig. 11-23**
  infecciones después de antibioticoterapia, 482
  ruta de infección, 478
Clostridium perfringens, **fig. 9-23**
Clostridium tetani, **fig. 9-23**
  toxina, 405, **fig. 9-23**
  toxoide, vacuna contra *Haemophilus influenzae* B, **fig. 9-5**
  vacunación, 405
    respuesta de anticuerpo, 690
Coagulación, sistema de, inmunidad innata, 52
Codificadora, articulación, **fig. 4-7**
    recombinación V(D)J, 150
Codominante, expresión, alelos del MHC, **fig. 5-15**
Coestimuladoras, señales, **fig. 2-23**
    activación de células T, **fig. 8-19**
    ausencia, anergia de células T, **fig. 8-23, fig. 8-24**
    definición, 325
    expresión inducida por agente patógeno, 50, 58-59
    independencia de célula T efectora, **fig. 8-25**
    interacciones entre APC y célula T. *Véase* Antígeno, célula(s) presentadoras(s) (APC), interacciones con célula T
Cofactor, producción de, bacterias/microorganismos comensales, 482
Coinmunoprecipitación, 754, 755-756
Colágeno de tipo IV, síndrome de Goodpasture, 621, **fig. 14-19, fig. 14-24**
Colectinas, 66
  evolución, 719
Cólera. *Véase Vibrio cholerae*
Colesterol, balsas lipídicas, **fig. 6-7**
Colisinas, 47
Combinacional, diversidad, 16-17, 119, 153
    diversidad de TCR, 158
    estimación, 153-154
Combinada, terapia antirretrovírica, infección por VIH, 543, **fig. 12-28**
Comensales, bacterias/microorganismos, 47-48, 482-485, 560
    activación de receptor de tipo Toll, 482
    beneficios para la salud, 482
    estudios en animales libres de gérmenes (gnotobióticos), 482-483
    prevalencia de alergias, 564
    síndrome de choque tóxico, 482
Compartimentación, sistema inmunitario de las mucosas, 483
Competencia
  interrupción anticuerpo-antígeno, 120
  señalización de receptor de tipo Toll, 337
Competitiva, valoraciones de inhibición, prueba de inmunoadsorbente ligada a enzimas, 742-743, **fig. A-7**
Complementariedad, regiones determinantes de (CDR), 119, **fig. 3-7.** *Véase también* Hipervariables, regiones (HV)
    anticuerpos, **fig. 3-6, fig. 3-7**
      generación de diversidad, **fig. 4-8**
      hipermutación somática, 392
      interacciones con antígenos, **fig. 3-8**
    TCR, **fig. 3-13**
      estructura, **fig. 3-13**
      lazo CDR3, 154, 157-158
      unión al complejo MHC:péptido, 132-133, **fig. 3-22**
    unión a
      antígenos, 120
      gp120, 120
Complemento, 69-82
  acciones, 30
  activación, 11. *Véanse también* Complemento, vía alternativa; Complemento, vía clásica
    anticuerpos, 30, 111, 162, **fig. 1-26, fig. 9-28**
    eventos “tempranos”, 62-64
    IgM, 400, **fig. 9-27**
    infecciones, 425
    isotipos, **fig. 9-19**
    proteínas de fase aguda, 92-94, **fig. 2-52**
    regulación, 78-82
    respuesta inmunitaria innata, 52
    sobre superficies de agentes patógenos, 67-69, **fig. 9-28**
  autoinmunidad, 618, 619-620
  componentes. *Véanse también componentes específicos*
    clases de proteínas funcionales, **fig. 2-26**
    relaciones evolutivas, 72-73, **fig. 2-35**
    terminales, 77-78, **fig. 2-40**
      inicio del ensamblaje, **fig. 2-36**
  deficiencias, 75, 478-479, 508, 631, **fig. 12-7, fig. 12-12.** *Véanse también enfermedades/trastornos específicos*
    valoraciones de CH_{50}, 775
  eliminación de complejo inmunitario, 408-409, **fig. 9-29**
  evolución
    cangrejos herradura, 718
    equinodermos, 717-718, **fig. 16-5**
    respuesta inmunitaria innata, 718
    sistema de *Drosophila melanogaster*, 718
    urocordados, 718
  genes, 208
  inflamación, 11, 75, 425, **fig. 2-39**
  mecanismo de eliminación de bacterias, 30, **fig. 1-26**
  nomenclatura, 63-64

  opsonización, 379
  perspectiva general del sistema, **fig. 2-19, fig. 2-25**
  receptores (CR), 11, 48, 73-75, **fig. 2-26, fig. 2-37.** *Véanse también receptores específicos*
    fagocitos, 379
    macrófagos, 340
  regulación, 64, **fig. 2-43**
    proteínas, 64, 78-82, **fig. 2-26, fig. 2-42**
  secuencia de reacciones, 63-64
  vía de la lectina. *Véase* Complemento, vía de la lectina de unión a manosa (MBL)
Complemento, proteína de control (CCP), repetición de, 80
Complemento, vía alternativa, **fig. 2-25**
    activación, 65-76, **fig. 2-24**
      mediante anticuerpos, **fig. 4-16**
    amplificación de otras vías, 72, **fig. 2-34**
    cascada de reacciones, 65-76, **fig. 2-32**
    componentes, **fig. 2-33.** *Véanse también componentes específicos*
      relaciones evolutivas, **fig. 2-35**
    convertasas de C3, 64-65, 69, 71-73, **fig. 2-32, fig. 2-34**
      división de C5, **fig. 2-36**
    iniciación, 62-63
    proteínas, 65, **fig. 2-33**
      reguladoras, 69, 71, **fig. 2-32**
Complemento, vía clásica, **fig. 2-25, fig. 2-28**
    activación, 62-63, 64-65, **fig. 2-24, fig. 2-27**
      anticuerpos, **fig. 4-16, fig. 9-28**
      complejos inmunitarios, 406-407
    amplificación mediante la vía alternativa, 72, **fig. 2-34**
    componentes, **fig. 2-29.** *Véanse también componentes específicos*
      relaciones evolutivas, **fig. 2-35**
    convertasa de C3, 64-65, 65, **fig. 2-28**
      división de C5, **fig. 2-36**
      generación, 65, **fig. 2-28**
    evolución, **fig. 16-11**
Complemento, vía de la lectina de unión a manosa (MBL)
    evolución, 718-720, **fig. 16-6**
    inducción de inflamación, 425
Complemento, vía de unión a lectina, 64, 65-67, **fig. 2-25, fig. 2-30**
    activación, 62-63, **fig. 2-24**
    amplificación mediante la vía alternativa, 72, **fig. 2-34**
    convertasa de C3, 64
      división de C5, **fig. 2-36**
    evolución, **fig. 2-35**
    MASP-1, 64, 66
    MASP-2, 64, 66
Completo, coadyuvante de Freund, **fig. A-4**
Común, antígeno de leucocito, **fig. 7-6, fig. 7-10, fig. 7-45**
"Común, precursor linfoide", **fig. 7-2**
Comunes, progenitores linfoides, 8, 260, **fig. 1-3, fig. 1-11, fig. 7-2**
Concanavalina A (ConA), **fig. A-36**
Conectivo, tejido, eosinófilos, 569
Conejo, virus del mixoma de, evasión inmunitaria, **fig. 12-5**
Conejos, gen de inmunoglobulina, reordenamientos, 726
Confocal, microscopia de inmunofluorescencia, 752
Conformacionales
  cambios
    complejos MHC:péptido:TCR, 132-133
    LFA-1, 343-344
  epítopos, 120
Conjuntivitis alérgica, 574
Constante, región (inmunoglobulinas), 16, 111, 112, 143, **fig. 1-14, fig. 3-1**
    cadena ligera (C_L), 114, **fig. 3-1.** *Véanse también* Ligeras (L), cadenas; Variable, región (inmunoglobulinas)
      estructura, 114
      segmentos génicos C_κ, **fig. 4-4**
      segmentos génicos C_λ, **fig. 4-4**
    cadena pesada (C_HD), 160. *Véanse también* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas; Variable, región (inmunoglobulinas)
      cambio de isotipo, 171-173, **fig. 9-12**
      dominios C_H1, **fig. 3-1**
      dominios C_H2, 114, **fig. 3-1**
      dominios C_H3, 114, **fig. 3-1**
      estructura, 113-114
    coexpresión de IgM/IgD, **fig. 4-18**
    construcción de la región variable, **fig. 4-4**
    estructura, 113-114, **fig. 3-5**
      región variable *vs,* 117
    flexibilidad de unión de región variable, 116, **fig. 3-4**
    mecanismos de cambio de isotipo, **fig. 9-12**
    organización genómica, **fig. 4-17**
Constante, región, TCR. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), estructura
Contacto, dermatitis de
    hiedra venenosa, 587-588, **fig. 13-32**
    mecanismo, **fig. 13-1**
    pentadecatecol, 587
Contacto, hipersensibilidad de, 587-588, **fig. 13-28**
    causa, **fig. 13-31**
    células T, 587-588, **fig. 13-31**
    CXCL8, 587, **fig. 13-31**
    CXCL9, 587, **fig. 13-31**
    CXCL10 (IP-10), 587
    CXCL11, **fig. 13-31**
    CXCL11 (IP-9), 587
    factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, 587
    IL, 587, **fig. 13-31**
    interferón-γ, 587, **fig. 13-31**
    TNF-α, 587, **fig. 13-31**
Contaminación, alergias por, 564
Continuos, epítopos, 120
Contrarregulación, hipótesis, 564-565
Coombs, prueba de, 747-748, **fig. A-14**
    anticuerpos antiinmunoglobulina, 747
    detección de enfermedad hemolítica del recién nacido, 747-748, **fig. A.14**
    directa, 748
    incompatibilidad Rhesus, 748, **fig. A-14**
    indirecta, 748
Cooperatividad, definición, 746
Córnea, trasplante, **fig. 14-45**
Correceptor, complejo (CD19:CD21:CD81), BCR, 228, 239-240
Correceptores. *Véanse también correceptores específicos*
  células T
    CD4. *Véase* CD4
    CD8. *Véase* CD8
    desarrollo, 277
  funciones, selección positiva de células T, 291-293, **fig. 7-30**
Corta, repetición de consenso (SCR), 80
Corticosteroides, 656-657
  efectos
    adversos, 656-657
    fisiológicos, **fig. 15-2**
  mecanismo de acción, 656-657, **fig. 15-1**
Corynebacterium diphtheriae, **fig. 9-23, fig. 10-16**
  toxina, 405, **fig. 9-23**
    antígeno dependiente del timo, **fig. 9-18**
  vacunación, 405
    campaña exitosa, **fig. 1-35**
    respuesta de anticuerpos, 690
Coxsackie, virus, B4, infección por, ratón NOD (no obeso diabético), 635
C reactiva, proteína (CRP), 92-93, **fig. 2-52**
^{51}CR, valoración de liberación de, proliferación de células T, 770, **fig. A-39**
CR1 (CD35), 73-74, **fig. 2-26**
  células B de la zona marginal, 306
  distribución/función, **fig. 2-37**
  eliminación de complejo inmunitario, 408, **fig. 9-29**
  fagocitosis, **fig. 9-32**
  opsonización, **fig. 2-38**
  regulación del complemento, 71, 79, 80, **fig. 2-32, fig. 2-42, fig. 2-43**
CR2. *Véase* CD21 (CR2)
CR3 (Mac-1; CD11c/CD18), 74, **fig. 2-26**
  acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
  adherencia/extravasación de leucocitos, 88, 89, **fig. 2-48, fig. 2-49, fig. 2-56**
  distribución/función, **fig. 2-37**
  unión a complejos inmunitarios, **fig. 9-14**
CR4 (p150 95: CD11c/CD18), 74, **fig. 2-26**
  acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
  adherencia de leucocitos, **fig. 2-48, fig. 2-56**
  células dendríticas, 333
  distribución/función, **fig. 2-37**
CRAC (conductos de calcio activados por liberación de calcio), transducción de señales, 234, **fig. 6-17**
Crecimiento, factores de
    basófilos, 571
    células cebadas, 567
    desarrollo temprano de células B, **fig. 7-3**
Cre-lox, sistema de recombinasa, ratones con supresión génica, 782, **fig. A-48**
Crioglobulinemia esencial mixta, 667
  anti-CD20, terapia con anticuerpos, 667
  factor reumatoide, **fig. 14-19**
  patogenia, **fig. 14-19**
  tratamiento, rituximab (anti-CD20), 667
Crípticos, epítopos, definición, 615-616
Criptidinas, 47
Criptoplacas, desarrollo de células T, 257
Crm1, unión del Rev, 537

Crohn, enfermedad de, 560, 590-591, **fig. 13-33**
    bacterias comensales, respuesta a bacterias comensales, 485
    deficiencia de CXCL8, 591
    estudio citológico, **fig. 13-34**
    gen NOD2/CARD2, 590-591
    tratamiento, 665
Cromatina, autoanticuerpos, 611
Cromosoma 6 (humano), MHC en, 197
Cromosoma 8 (humano), translocaciones, **fig. 7-44**
Cromosoma 14 (humano), translocaciones, **fig. 7-44**
Cromosoma 17 (ratón), MHC, 197
Cromosómicas, translocaciones
    leucemia mieloide crónica, 681
    linfoma folicular, 312
    tumores
      células B, 312, **fig. 7-44**
      linfocitos, 312
Crónica
  enfermedad granulomatosa, 48-49, 516-517, **fig. 12-13**
  inflamación alérgica, 572
  leucemia linfocítica (CLL), 310
    análisis, 310-311
    características celulares, **fig. 7-41**
    monoclonalidad, **fig. 7-43**
  leucemia mieloide (CML), 681-682
    proteínas de fusión Bcr-Abl, 681
    translocaciones cromosómicas, 681
    tratamiento, 682
      administración de linfocitos donados, 682
Crónico
  rechazo de injerto, 643-644
  síndrome neurológico, cutáneo y articular infantil (CINCA), 590
Cruzada, presentación
    células dendríticas, 334-335
    definición, 334-335
Cruzadas
  pruebas de compatibilidad. *Véase* Sangre, tipificación de
  reacciones, definición, 736
Cryptosporidium parvum, 488
CT 209. *Véase* DC-SIGN (CD209)
CTAK. *Véase* CCL27 (CTAK)
C-terminal, cinasa Src (Csk), 232-233, **fig. 6-15**
CTLA-4 (CD152)
  adyuvante, vacunas de DNA, 699
  células presentadoras de antígenos, interacciones con células T, 346
  deleciones génicas, enfermedad autoinmunitaria, 629, 631, **fig. 14-30**
  inhibición de células T activadas, 242, 346
  interacciones entre APC y célula T, 346
  ITIM, 242, **fig. 6-29**
  polimorfismos génicos, enfermedad celiaca, 580
  señalización de ITIM, 243
  unión a moléculas B7 (CD80/CD86), 346, **fig. 8-22**
CTLA-4-Ig
  terapia de enfermedad autoinmunitaria, **fig. 15-11**
  tratamiento de rechazo de aloinjertos, 663-664
Cuadro, cambios de, sustracciones de nucleótido, 155
Cutáneo, antígeno de linfocito (CLA)
    células T de mucosas, 468
    expresión de células T, 433-434, **fig. 10-10**
    unión a E-selectina, **fig. 10-10**
Cutáneos, linfomas, de células T, 311-312
CXC, quimiocina, 84-85, **fig. 2-46**
CXC3CL1 (fractalquina). *Véase* Fractalquina (CXC3CL1)
CXC8, sistema inmunitario de las mucosas, **fig. 11-19**
CXCL1 (GROα), **fig. 2-46**
  sistema inmunitario de las mucosas, **fig. 11-19**
CXCL2, síntesis de, 426
CXCL7 (pBP:β-TG:NAP-2), **fig. 2-46**
CXCL8 (interleucina-8), 83-84, 85
  características, **fig. 2-46**
  deficiencia, síndrome de Crohn, 591
  estructura, **fig. 2-45**
  hipersensibilidad de contacto, 587, **fig. 13-31**
  reclutamiento de leucocitos, 89-90, **fig. 2-49**
  respuesta inmunitaria temprana, 85
  síntesis, **fig. 2-21**
    eosinófilos, **fig. 13-13**
    IL-17, 426
    macrófagos, 480
  sistema inmunitario de las mucosas, 478
CXCL9
  estructura, **fig. 2-45**
  hipersensibilidad de contacto, 587, **fig. 13-31**
  unión a CXCR3, 338
CXCL10 (IP-10)
  características, **fig. 2-46**
  hipersensibilidad de contacto, 587
  unión a CXCR3, 338
CXCL11 (IP-9), hipersensibilidad de contacto, 587, **fig. 13-31**
    unión a CXCR3, 338
CXCL12 (factor del crecimiento derivado de células del estroma:SDF-1), **fig. 2-46**
  características, **fig. 2-46**
  desarrollo de células B, 261
  infección por VIH, **fig. 12-22**
CXCL13 (receptor de linfocito B:BLC:MCP-4)
  características, **fig. 2-46**
  desarrollo
    células B, 395-396
    tejido linfoide, **fig. 7-38**
  direccionalidad de células B, 438
    tejido linfoide periférico, 302
  expresión de células dendríticas foliculares, 302
  extravasación/diapédesis de linfocitos, **fig. 8-4**
  unión a eosinófilos, 570
CXCR1, células dendríticas, **fig. 8-14**
CXCR2, células dendríticas, **fig. 8-14**
CXCR3
  células dendríticas plasmacitoides, 338, **fig 8-11**
  unión a
    CXCL9, 338
    CXCL10, 338
    CXCL11, 338
CXCR4
  células T
    activadas, 531
    efectoras, **fig. 10-22**
    indiferenciadas, **fig. 10-22**
    de memoria, **fig. 10-22**
  desarrollo de célula B, 395-396
  infección por VIH, 531
  verrugas, síndrome de hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, 516
CXCR5
  células auxiliares foliculares, 450
  desarrollo de células B, 395-396
  direccionalidad de célula B, 438
  supervivencia/maduración de células B, 305
CXCR6, infección por VIH, **fig. 12-22**

D
D (diversidad), segmentos génicos
    inmunoglobulinas
      adiciones de N-nucleótidos, 154-155
      cadena pesada (D_H), 145-146
      control del reordenamiento, **fig. 4-5**
      número de copias, **fig. 4-3**
      organización genómica, **fig. 4-4**
      reordenamiento, **fig. 4-2**
      unión a J_H, 146
      unión a segmento
        génico J (de unión), 154
        génico V (variable), 154
    TCR, **fig. 4-9, fig. 4-12**
      cadena α, **fig. 4-11**
      cadena δ, **fig. 4-11**
      genes α, 156, **fig. 4-12**
      genes β, 156, **fig. 4-12**
    unión directa, 149
DAF. *Véase* Descomposición, factor acelerador de la (DAF)
DC-CK1. *Véase* CCL18 (DC-CK)
DC-SIGN (CD209)
  activación de células T indiferenciadas, **fig. 8-17**
  células dendríticas, 337, 343
    convencionales, **fig 8-11**
  interacciones
    entre APC y célula T, 343
    leucocitos, **fig. 8-7**
  unión
    gp120, 531-532, **fig. 12-21**
    ICAM-3, 343
Defectuosos, productos ribosómicos (DRiP), 186
Defensina(s), 713-714, **fig. 16-2**
Defensinas α, 47, 58
Defensinas β, 47, **fig. 16-2**
  células T_H17, 428
  sistema inmunitario de las mucosas, **fig. 11-19**
Deleción, tolerancia periférica, 602
Dendríticas, células, 7, 331-339, **fig. 1-4.** *Véanse también tipos específicos*
    activación, 12, 425-426
      células T, 424-425, **fig. 1-7**
        CD4, 435
        citotóxicas, 352
    captación de antígenos, 334-335, **fig. 8-9, fig. 8-12**
      DNA bacteriano, 338
      fagocitosis mediada por receptores, 334, **fig. 8-12**
      infecciones víricas, 334, 338, **fig. 8-12**
      macropinocitosis, 334-335, **fig. 8-12**
    convencional, 332, 339, **fig. 8-11**, **fig. 8-14**
      CCL18 (DC-CK), **fig. 8-11**
      CCR7, **fig. 8-11**
      CD40, 339
      CD58 (LFA-3), **fig. 8-11**
      DC-SIGN (CD209), **fig. 8-11**
      ICAM-1, **fig. 8-11**
      ICAM-2, **fig. 8-11**

    LFA-1, **fig 8-11**
    ligando CD40 (CD40L:CD154), 339
    MHC de clase I, **fig 8-11**
    MHC de clase II, **fig 8-11**
  definición, 325
  desarrollo, **fig. 7-2, fig. 8-14.** *Véase también* Antígeno, célula(s) presentadora(s) (APC)
    CC21, 337
    progenitores, **fig. 1-3**
  desarrollo de T_H2, 559
  distribución, 333-334
    tejido linfoide relacionado con el intestino. *Véase* Dendríticas, células, tejido linfoide relacionado con el intestino
    tejidos linfoides periféricos. *Véase* Dendríticas, células, tejidos linfoides periféricos
  efectos adyuvantes, 693, **fig. 15-33**
  folicular. *Véase* Foliculares, células dendríticas (FDC)
  funciones, **fig. 1-4**
  infecciones víricas, 338
  inmaduras, **fig. 1-3**
    receptores de antígenos, **fig. 1-9**
  macropinocitosis, 7
  moléculas de superficie celular/adherencia, 333, **fig 8-11**, **fig. 8-14**
    B7, 337
    CCR1, **fig. 8-14**
    CCR2, **fig. 8-14**
    CCR5, **fig. 8-14**
    CCR6, **fig. 8-14**
    CD8, 187
    CD11c:CD18 (receptor del complemento 4), 333
    CXCR1, **fig. 8-14**
    CXCR2, **fig. 8-14**
    DC-SIGN, 337, 343
    expresión del MHC, 137, 337, **fig. 3-27**
    receptores de tipo Toll, 331, 339
    receptores Fc, 410, **fig. 9-30**
  morfología, **fig. 8-9**
  plasmacitoides, 95, 332-333, 338-339, **fig 8-11**
    BDCA-2, 339, **fig 8-11**
    citocinas proinflamatorias, 338-339
    CXCR3, 338, **fig 8-11**
    IL-12, 339
    interferón α, **fig 8-11**
    interferón β, **fig 8-11**
    interferones de tipo 1, 338-339
    Listeria monocytogenes, 339
    MHC de clase II, **fig 8-11**
    receptor
      tipo Toll, 339
      tipo Toll 7, 339, **fig 8-11**
      tipo Toll 9, 339, **fig 8-11**
    Siglec-H, 339
  presentación de antígenos, 7, 23, **fig. 1-22, fig. 8-16**
    antígenos micóticos, 336
    antígenos parasitarios, 336
    atrapamiento en órganos linfoides, 19-20
    interacciones con células T, 331-339
    linfocitos citolíticos naturales, **fig. 10-5**
    MHC de clase II, 192
    presentación cruzada, 334-335
    procesamiento de antígenos, 7, 182
    producción de citocinas, 12, **fig. 2-21**
      IL-10, 429
      IL-12, 429
      interferón α, 338
      interferón γ, 338
    señalización de receptor de tipo Toll, 336-338
      competencia, 337
      lipopolisacáridos, 336-337
      TLR-1, 337
      TLR-7, 337
    síntesis de quimiocina
      CCL18 (DC-CK), 337
      CCR5, 531
    sistema inmunitario de las mucosas. *Véase* Mucosas, sistema inmunitario
    tejido linfoide relacionado con el intestino, 366, **fig. 11-10.** *Véase también* Mucosas, sistema inmunitario
      CCL9 (MIP-1γ), 465
      epitelio, **fig. 11-10**
      lamina propria, 366, 465-466, **fig. 11-9, fig. 11-10**
      placas de Peyer, 465
      quimiocina CCL20 (MIP-3α), 465
    tejidos linfoides periféricos, 299, **fig. 8-9, fig. 8-10**
      bazo, **fig. 1-19**
      circulación, **fig. 8-9**
      direccionalidad, 424
      timo, 275
    transporte, infección por VIH, 531-532, **fig. 12-21**
Dendríticas, células T epidérmicas (dETC), desarrollo de células T γ:δ, 282
Der p 1, alergias, **fig. 13-5**
Desactivación (anergia). *Véase* Anergia
Descomposición, factor acelerador de la (DAF), **fig. 2-26**
    deficiencia, 478
    función, 71, 80, **fig. 2-32**
    regulación del complemento, **fig. 2-42, fig. 2-43**
Desgranulación, células cebadas, **fig. 9-35**
Desnudo, linfocito, síndrome del, 292, 521
Desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT)
  adición de nucleótidos N, 155
  desarrollo
    células B, **fig. 7-10, fig. 7-45**
    células T, 285, **fig. 7-25, fig. 7-46**
  ratones con supresión génica, 152
  recombinación V(D)J, 150
  reordenamientos génicos de inmunoglobulina, **fig. 4-7, fig. 4-8**
Detergente, dominio rico en glucolípido insoluble en (DIG). *Véase* Lipídicas, balsas
Detergentes, interrupción de anticuerpo-antígeno, 121
Determinación, sesgo de, 508-509
Dextrano como antígenos independientes del timo, **fig. 9-18**
Diabetes mellitus tipo 1, 560, 611, **fig. 14-1**
  antígeno de células β pancreáticas, **fig. 14-19**
  autoanticuerpos, 611
  células T CD4 CD25, 608
  distribución geográfica, 634
  genética, 626-627, 629
  modelo animal. *Véase* NOD (diabético no obeso), ratón
  patogénesis, 617, **fig. 14-19, fig. 14-23, fig. 14-26**
    células B, **fig. 14-16**
    células T, 612, 617, 623, **fig. 14-16**
    células T_H1, 606-607
  relación con HLA, 632-633, **fig. 14-33, fig. 14-34, fig. 14-35, fig. 14-36**
Diacilglicerol (DAG), vías de señalización, 233-234, 234, **fig. 6-17, fig. 6-18**
Diapédesis, 90, **fig. 2-49.** *Véase también* Extravasación
Diarreicas, enfermedades, mortalidad, **fig. 11-2**
Dieta, enfermedades autoinmunitarias, 634
Diferenciación, antígenos, tumores, 679, **fig. 15-17**
Diferencial, señalización, células T. *Véase* Célula T, receptores de (TCR)
Difteria. *Véase Corynebacterium diphtheriae*
Difteria-tétanos-tos ferina (DPT), vacuna, 689, 691, 739. *Véase también Bordetella pertussis,* vacunas
    programas de vacunación, **fig. 15-25**
Difuso, linfoma no Hodgkin, 310-311
DiGeorge, síndrome de, 275, 521, **fig. 12-7**
Directas, pruebas de Coombs, 748
Discontinuos, epítopos, 120
Diseminada, coagulación intravascular (DIC), 90, **fig. 2-50**
Disulfuro, enlaces
    anticuerpos, 114, **fig. 3-1, fig. 3-2**
      división, **fig. 3-3**
      IgG, 113
    procesamiento de antígenos, 191
    TCR, **fig. 3-12**
DN1, células, desarrollo de células T, 278-279
DN2, células, desarrollo de células T, 279
DN3, células, desarrollo de células T, 279
DN4, células, desarrollo de células T, 279
DNA
  enzimas de reparación, recombinación V(D)J, 150
  helicasa de, cinasa de, defectos, 519
  ligasa de, IV, **fig. 4-7**
    recombinación V(D)J, 150
  micromatrices, expresión génica, 772, **fig. A-40**
  proteincinasa dependiente de (DNA-PK), **fig. 4-7**
    defectos, 519
    ratones con supresión génica, 152
    recombinación V(D)J, 150
  vacunas de, 698-699
    CTLA-4 como adyuvante, 699
    factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, 699, **fig. 15-32**
    mecanismo, 698-699, **fig. 15-32**
    VIH, 540, 544
DNasa I, defectos génicos, **fig. 14-32**
Doble especificidad, complejos MHC:péptido:TCR, 133
12/23, regla, **fig. 4-5**
    recombinación V(D)J, 148, 150
Doherty, Peter, 203-204
Dominante, supresión inmunitaria, 607-608, **fig. 14-9**
Donador, administración de linfocitos de (DLI), tratamiento de leucemia mieloide crónica, 682

Dosis baja, tolerancia, definición, 738
Down, síndrome de, molécula de adherencia celular del (Dscam), *Drosophila melanogaster*, 721-722, **fig. 16-7**
Drosophila melanogaster
  células del cuerpo graso, 721
  defensinas, 714, **fig. 16-2**
  diversidad de respuesta inmunitaria, 711, 721-722
  receptores Toll, 54, 56, 714-715
    señalización, 715-716, **fig. 16-3**
  reconocimiento de bacterias gramnegativas, 717
  respuesta inmunitaria innata, 713, 714
  síndrome de Down, molécula de adherencia celular, 721-722, **fig. 16-7**
  sistema de complemento, 718
  vía Imd (inmunodeficiencia), 717

E
E2A, 261, **fig. 7-4**
EBF (factor de células B temprano), 261, **fig. 7-10**
EBNA-1, latencia de virus de Epstein-Barr, 502
Ébola, virus, 439
E-cadherina, circulación de linfocitos en el MALT, **fig. 11-12**
Eccema
  células T_H1, 576-577
  células T_H2, 576-577
  crónico, 576-577
  factores genéticos, 562
  IL-12, 576-577
  IL-18, 576-577
  receptores de tipo Toll, 576-577
  TLR, 576-577
Edema, inflamación, 51-52
Efalizumab, terapia de psoriasis, 668, **fig. 15-9**
Efectoras
  caspasas, apoptosis, 247
  células de memoria, **fig. 10-25**
    células de memoria centrales *vs.*, 449-450
    expresión de integrina β, 449
    secreción de citocinas, 449
  células T, 356-363
    células diana, 357
      adherencia a, **fig. 8-30**
      formación de complejo de adherencia supramolecular, 357-358
      liberación dirigida de moléculas efectoras, **fig. 8-32**
    células T de memoria *vs.*, 446-447
    cinética, 434-435
    citocinas, 358-363
    clases funcionales, **fig. 8-1, fig. 8-27**
    definición, 323
    desarrollo. *Véanse también células T específicas*
      etapas finales, 347-349
      moléculas de adherencia celular. *Véanse moléculas específicas*
    direccionalidad
      moléculas de adherencia, 432-434, 433-434
      quimiocinas, 432-434, **fig. 10-22**
      sitios de infección, 432-434, **fig. 10-9**
    expresión
      de Bcl-2, **fig. 10-22**
      de FasL, **fig. 10-22**
      de Ly6C, **fig. 10-22**
    marcadores de diferenciación celular, **fig. 10-22**
      expresión de CD45RO, 433, **fig. 10-22**
      ligando CD40 (CD154), 363
    moléculas de adherencia, **fig. 8-30, fig. 10-9**
    moléculas efectoras, 357-358, 358, **fig. 8-33.** *Véase también* Citocina(s)
      granzima B, **fig. 10-22**
      IL-2, 346
      interferón- γ, **fig. 10-22**
      liberación enfocada, **fig. 8-24**
    polarización, **fig. 8-32**
    presentación de antígeno*. Véase* Antígeno, célula(s) presentadoras(s) (APC), interacciones con células T
    requerimientos para la activación, **fig. 8-25**
    resolución de infecciones, 441
    síntesis de receptor de IL-2 (CD25), 345
Efectores
  linfocitos. *Véanse también linfocitos específicos*
    sistema inmunitario de mucosas, 466-467
    tejido linfoide relacionado con el intestino, 466, **fig. 11-10**
  mecanismos, 27-37. *Véanse también mecanismos específicos*
    definición/función, 28
    inmunidad inducida, 82-103
Eferentes, vasos linfáticos, **fig. 9-9**
Ehrlich, Paul, 600
ELAM-1. *Véase* E-selectina (CD62E)
Electrostáticas, fuerzas, complejo anticuerpo-antígeno, 121, **fig. 3-9**
ELISA*. Véase* Enzimas, pruebas de inmunoadsorbente ligada a (ELISA)
ELISPOT
  caracterización de linfocitos, 763-764, **fig. A-30**
  citocinas, 771
  problemas, 763-764
Elk, factor de transcripción, vías de señalización de célula T, **fig. 6-18**
Embrionarias, células primordiales, ratones con supresión génica, 779, **fig. A-46**
Emparedado, pruebas de inmunoadsorbencia ligada a enzimas (ELISA)*. Véase* Enzimas, pruebas de inmunoadsorbencia ligada a (ELISA), captura/emparedado
Endocarditis bacteriana, 622
Endocíticas, vesículas, preparación de complejo MHC de clase II:péptido, **fig. 5-10**
Endocitosis
  fagocitosis, 412
  interiorización de antígenos, **fig. 5-8**
  mediada por receptores
    procesamiento de antígenos, 190-191
    virus, **fig. 9-25**
  sistema inmunitario de mucosas, 476
Endoplásmico, retículo (ER), **fig. 5-1**
    exportación del MHC de clase II, CLIP, **fig. 5-9**
    generación del complejo MHC de clase I:péptido, 184
    retención del MHC de clase I, **fig. 5-5**
      adenovirus, 190
    transporte de péptidos hacia el, **fig. 5-3**
Endosomas, **fig. 5-1**
  compartimiento MIIC, **fig. 5-10**
  efectos de la cloroquina, 191
  Leishmania, 190
  micobacterias, 190
  Mycobacterium, 190
  preparación del complejo MHC de clase II:péptido, **fig. 5-10**
    CLIP, **fig. 5-9**
  procesamiento de antígenos, 190-191, **fig. 5-8**
Endostio, desarrollo de células B, 261
Endoteliales, células
    activación, 88
      anafilatoxinas, 75, **fig. 2-39**
      definición, 425
      E-selectina (CD62E), 425
      P-selectina (CD62P), 425
    adherencia de leucocitos, 50-51, 88, **fig. 2-56**
    ICAM-1, expresión, 425
    propiedades adhesivas, efecto de las citocinas, **fig. 1-8**
    receptores de complemento, **fig. 2-37**
    TNF-α, efectos del, 433
Endotelio
  diapédesis, 90, **fig. 2-49**
  "rodamiento" de leucocitos, 89-90, **fig. 2-49**
Endotoxinas, **fig. 9-23**
Entamoeba histolytica, 476
Enteras
  células, vacunas de, *Bordetella pertussis,* 691
  proteínas, vacunas contra tumores, 685
Enterohemolítica, *Escherichia coli,* ruta de infección, 478-479
Enteropatógena, *Escherichia coli*, ruta de infección, 478-479
Enterotoxinas, estafilocócicas*. Véase* Estafilocócicas, enterotoxinas (SE)
env, gen/proteína, 499, 534, **fig. 12-24**
Enzimas
  como alergenos, 558-559
  funciones protectoras, 47, **fig. 2-6**
  inhibidores de, como alergenos, 559
Enzimas, pruebas de inmunoadsorbencia ligada a (ELISA), 741-742, 746-747, **fig. A-6**
    anticuerpos antiinmunoglobulina, 747
    captura/emparedado, 742
      citocinas, 771
    estandarización, 741-742
    inmunohistoquímica *vs.*, 753
    medición de inmunidad protectora, 775
    prueba de VIH, 774-775
    valoraciones de inhibición competitiva, 742-743, **fig. A-7**
Eosinofilia
  definición, 569
  parasitosis, 415
  Schistosoma mansoni, 415
Eosinófilo(s), 7, **fig. 1-4**
  activación, 569-570
    expresión
      leucotrienos, 569
      prostaglandinas, 569
    IgE, 162
    IL-5, 360
    liberación
      citocina, **fig. 13-13**
      gránulos, 569-570, **fig. 13-13**
      lípido mediador, **fig. 13-13**
      proteína básica principal, 571
      quimiocinas, **fig. 13-13**

  alergias, 569-570
    asma, 574
    reacciones alérgicas de fase tardía, 567, 572
  desarrollo, 569-570
    progenitores, **fig. 1-3**
  distribución en tejidos, 569
  funciones efectoras, **fig. 1-4**
    infecciones intestinales por helmintos, **fig. 11-27**
    parasitosis, 412, **fig. 9-33**
  quimiotaxis, 569-570
    unión a quimiocina CC, 570
  receptor de eotaxina (CCR3), 570
  receptores Fc, 410, **fig. 9-30**
    expresión de FcεRI, 567, 571
    receptores Fcε, 162
  reclutamiento
    activación de células cebadas, 414
    reacciones alérgicas, 567
  regulación, 569-570
  síntesis de citocinas, 569
    IL-4, 560
  tejido linfoide relacionado con el intestino, 366
Eotaxina. *Véase* CCL11 (eotaxina)
  receptor de, CCR3. *Véase* CCR3 (receptor de eotaxina)
Eotaxina 1 (CCL11), 570
Eotaxina 2 (CCL24), 570
Eotaxina 3 (CCL26), 570
Epidérmica, cadherina, pénfigo vulgar, **fig. 14-19**
Epinefrina, tratamiento de alergias, 580
Epiteliales
  células
    recambio, infecciones intestinales por helmintos, 487-488, **fig. 11-27**
    sistema inmunitario de mucosas, 477-478, **fig. 11-19**
  tejidos
    células cebadas, 567
    sistema inmunitario de mucosas, 459-476
    transporte
      IgA, 164, 402-403
      isotipo, **fig. 9-19**
Epitelios
  adherencia de agentes patógenos, 423
  barreras de infección, 44-45, 45-48, **fig. 2-7**
  células T γ:δ, 101, **fig. 7-23**
  ruta de infección, 44-46, 401, 423, **fig. 2-2, fig. 2-5, fig. 2-6, fig. 10-2**
  solución de continuidad de, 423
  transporte de IgA, **fig. 9-20**
Epítopo, diseminación
    enfermedades autoinmunitarias, 615-617, **fig. 14-18**
    pénfigo vulgar, 616-617
Epítopos, 17, **fig. 1-15**
  conformacionales, 120
  continuos, 120
  definición, 120, 745
  discontinuos, 120
  especificidad de vacuna tumoral, 685
  lineales, 120
ε, cadena, 113, 161
    inmunoglobulinas. *Véase* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
Epstein-Barr, virus de (EBV), 501-502, **fig. 10-16**
    anemia hemolítica autoinmunitaria, 635
    evasión inmunitaria, **fig. 12-5**
    expresión de proteínas, evasión inmunitaria de tumor, 682, **fig. 15-20**
    hospedadores restringidos por HLA, 207
    latencia, 501-502
    receptores de ITAM, 240
    síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. *Véase* X, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma
    superantígenos, 207
    transformación maligna, 502
    unión a CR2 (CD21), 501
    valoraciones de tetrámero de MHC:péptido, 766
Equilibrio, diálisis de, 745-746, **fig. A-11**
Equinodermos
  C3, 717-718, **fig. 16-5**
  factor B, 718, **fig. 16-5**
  receptor de C3, 718, **fig. 16-5**
  sistema de complemento, 717-718, **fig. 16-5**
Eritroblastosis fetal, detección con prueba de Coombs, 748, **fig. A-14**
Eritrocitos, **fig. 1-3**
  eliminación de complejos inmunitarios, **fig. 9-29**
  expresión del MHC, **fig. 3-27**
  infección por *Plasmodium,* 136
  receptores de complemento, **fig. 2-37**
Eritrogénica, toxina, **fig. 9-23**
Erk, cascada de cinasa de MAP, 236, **fig. 6-20**
Erk, cinasa, como segundo mensajero, **fig. 6-4**
Erp57, generación del complejo MHC de clase I:péptido, 188, **fig. 5-5**
Escamosas, células, carcinomas de, antígenos tumorales, **fig. 15-17**
Escarlatina, **fig. 9-23**
Escherichia coli
  enterohemolítica, 478-479
  enteropatógena, 478-479
  enterotoxina termolábil como adyuvante, 695
  ruta de infección, 478-479
    de mucosa, 698
E-selectina (CD62E)
  características, **fig. 2-47**
  direccionalidad de leucocitos, 89, **fig. 2-49**
  expresión, 327
    células endoteliales, 425, 433, **fig. 10-10**
  extravasación de leucocitos, 516
  reclutamiento
    linfocitos polimorfonucleares, 449
    monocitos, 443
  unión
    a CLA, **fig. 10-10**
    a sialil-Lewis^X, 516
Esfingolípidos, balsas lipídicas, **fig. 6-7**
Esfingosina-1-fosfato (SIP)
  regulación descendente de receptor, 330-331
  salida de células T de los ganglios linfáticos, 330-331
Espaciadora, secuencia, 148, **fig. 4-5**
"Espectador, efecto de", activación de células T CD8, 436-437
Espectrotipificación, 766-767, **fig. A-34**
Esplenectomía, inmunosupresión, 526
Esplénicos, folículos, plasmablastos, 439
Estafilocócicas, enterotoxinas (SE), 207, **fig. 5-22, fig. 9-23**
    superantígenos, 504
Estandarización, pruebas de inmunoadsorbencia ligada a enzimas, 741-742
Estatinas
  propiedades inmunomoduladoras, 669-670
  terapia de enfermedades autoinmunitarias, **fig. 15-11**
Estómago, pH ácido del, 47
Estrecha, adherencia, extravasación de leucocitos, 516
Estreptolisinas, **fig. 9-23**
Estroma, células del
    desarrollo de células B, 260, **fig. 9-9**
    factor de crecimiento derivado de (SDF-1). *Véase* CXCL12 (factor de crecimiento derivado de células del estroma: SDF-1)
    linfopoyesis, 260
Etanercept, tratamiento de artritis reumatoide, 665
Ets-1, desarrollo de célula T, 285, **fig. 7-25**
Exocrinas, glándulas, síntesis/secreción de IgA, 402
Exonucleasas, **fig. 4-7**
Exotoxinas, **fig. 9-23**
Experimental, encefalitis autoinmunitaria (EAE), 606, 613, **fig. 14-13**
    anticuerpo anti-TNF-α, 665
    células T CD4 CD25, 608
    experimentos de transferencia de células, **fig. 14-13**
    patogenia, 435, **fig. 14-19**
    proteína básica de mielina, **fig. 14-13**
    tolerancia oral, 671
Extracelular, moléculas de la matriz, activación de fagocitos, 74
Extracelulares
  agentes patógenos
    bacterias. *Véase* Bacterias
    presentación de antígenos, **fig. 5-2**
    procesamiento de antígenos, 182, **fig. 5-8**
    respuesta de anticuerpos, 30, **fig. 1-26**
    respuesta inmunitaria, **fig. 1-25**
      fases, **fig. 10-28**
    síndrome de hiper IgM, 512
  bacterias, 41
Extraña, unión a molécula del MHC, receptores de célula T, **fig. 5-21**
Extraño, reconocimiento de, 204-206
Extravasación, 88-90, **fig. 2-11, fig. 2-12, fig. 2-49.** *Véase también* Diapédesis
  adherencia
    estrecha, 515-516
    giratoria, 515-516
  definición, 51
  integrinas p2, 516
  leucocitos, 88-90, **fig. 2-49**
  unión P-selectina:sialil-Lewis^x, 516

F
F(ab')2, fragmentos, 115, **fig. 3-3**
    entrecruzamiento de BCR, **fig. 6-11**
Fab, fragmentos, 114, **fig. 3-3**
    TCR *vs,* 124, **fig. 3-11**
FACS. *Véase* Flujo, citometría de (FACS)
Factor B
  activación de convertasa de C3, 69
  competencia con el factor H, 80
  división, **fig. 2-32**
  equinodermos, 718, **fig. 16-5**

Factor B (*cont.*)
  evolución, **fig. 16-11**
  genes, **fig. 5-13**
  unión a C3b, **fig. 2-34**
  vía alternativa del complemento, **fig. 2-33**
Factor D, **fig. 2-26**
  activación de convertasa de C3, 69
  deficiencia, **fig. 12-12**
  división del factor B, **fig. 2-32**
  relación evolutiva, 72
  vía alternativa del complemento, **fig. 2-33**
Factor H, 71, **fig. 2-26**
  regulación del complemento, 80, **fig. 2-32, fig. 2-42. fig. 2-43**
Factor I, 79, 80, **fig. 2-26**
  deficiencia, 80
  regulación del complemento, 71, **fig. 2-42**
Factor P (properdina), **fig. 2-26**
  activación del complemento, 71
  deficiencia, 71, **fig. 12-12**
  estabilización de C3bBb, **fig. 2-32**
  vía alternativa del complemento, **fig. 2-33**
FADD
  señalización de receptor de TNF, **fig. 16-4**
  unión a TRADD, 248, **fig. 6-32**
  vías de señalización de apoptosis, 248, **fig. 6-31, fig. 6-32**
Fago, bibliotecas de despliegue de, 750-751, **fig. A-16**
    terapia con anticuerpos monoclonales, 662
Fagocitos, 48-50, **fig. 1-4,** *Véase también tipos de célula específicos*
  activación/reclutamiento, 87-88
    células T_H1, 372
    complejos anticuerpo-antígeno, 162
    deficiencias, 515-517
    GM-CSF, 372
    IL-3, 372
    interacciones con anticuerpo, 29, **fig. 1-26**
    LPS, **fig. 2-19**
  defectos, enfermedades de inmunodeficiencia, 508, 515-517, **fig. 12-13**
  endotelio, adherencia al, **fig. 2-48**
  fagolisosomas, 412
  fagosomas, 412
  funciones efectoras, gusanos parasitarios, 412
  invertebrados, 48-50
  lisosomas, 412, **fig. 2-6**
  productos tóxicos, 48-49, **fig. 2-6**
    producción
      agentes bactericidas, **fig. 2-6**
      lactoferrina, **fig. 2-6**
      péptidos antimicrobianos, **fig. 2-6**
      radicales de oxígeno, **fig. 2-6**
  quimiocinas, 83-86
  receptores, 48, 54
    de complemento, 73-75, 379, **fig. 2-37**
    receptores Fc, 162, 411-412, **fig. 9-32**
    unión a isotipo, **fig. 4-16**
  reconocimiento de agentes patógenos, 48-49
Fagocitosis, 3, **fig. 2-8,** *Véase también* Opsonización
  antígenos independientes del timo de tipo 2, 411
  autoinmunidad, 618
  cápsulas de polisacárido, 411-412
  células apoptósicas, 367
  CR1, **fig. 9-32**
  deficiencias, **fig. 12-7**
  definición, 48
  endocitosis, 412
  mecanismo, 411-412
  procesamiento de antígenos, 190
  receptores Fc, 411
Fagolisosomas, **fig. 2-8**
  definición, 48
  fagocitos, 412
Fagosomas, **fig. 2-8**
  definición, 48
  fagocitos, 412
Familiar
  agrupación, enfermedades autoinmunitarias, 612
  fiebre
    hiberniana, 589, **fig. 13-33**
    del Mediterráneo (FMF), 589, **fig. 13-33**
  linfohistiocitosis hemofagocítica (FHL), 524
  síndrome autoinflamatorio, por frío (FCAS), 590, **fig. 13-33**
Fármacos. *Véanse también fármacos específicos*
  alergias, 572-573
    mecanismo, **fig. 13-1**
  autoinmunidad, 636
  resistencia, infección por VIH, 514, **fig. 12-31**
Fas (CD95), 248
  apoptosis, 248, 365, **fig. 6-31**
  defectos/mutaciones de genes, 628, **fig. 14-30, fig. 14-32**
  desarrollo de células T, **fig. 7-46**
  estructura, **fig. 6-31**
  expresión, 248, 363, 365, **fig. 6-31**
Fas, ligando (CD178)
    apoptosis, 248, 365, **fig. 6-31**
    defectos de genes, **fig. 14-32**
    desarrollo de células T, **fig. 7-46**
    expresión
      células T
        CD4, 365
        citotóxicas, 365
        efectoras, **fig. 10-22**
        indiferenciadas, **fig. 10-22**
        de memoria, **fig. 10-22, fig. 10-25**
      células TH1, 365
      células TH2, 365
      sitios privilegiados desde el punto de vista inmunológico, 605
    función de células T efectoras, 363
    muerte intracelular de bacterias, **fig. 8-43**
Fase aguda, respuesta de, 92-94, **fig. 2-52**
    citocinas, **fig. 2-44, fig. 2-51**
Fc, dominios
    desactivación por agentes patógenos, 162
    funciones, 162-163
    unión a
      proteína A, 162
      proteína D, 162
      proteína G, 162
Fc, fragmentos, 114, **fig. 3-3**
Fc, receptores, 162, 409-417. *Véanse también receptores específicos*
    citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, **fig. 9-34**
    definición, 410
    entrecruzamiento, **fig. 9-31**
    especificidad de isotipo, 411, **fig. 9-30**
    estructura, 410-411
    expresión de células, 410
      basófilos, 410
      células cebadas, 410
      células dendríticas, 410
      eosinófilos, 410
      fagocitos, 162, 410, 411-412, **fig. 9-32**
      linfocitos citolíticos naturales, 410, 412-413
      macrófagos, 162, 240, 410, 411-412
      neutrófilos, 162, 240, 410, 411-412
    ITAM, 240
    ITIM, 411
    mutaciones, 631
    unión a
      anticuerpos libres *vs.* unidos, **fig. 9-31**
      complejos inmunitarios, **fig. 9-14, fig. 9-29**
      inmunoglobulina, 162-163
FcRn, **fig. 5-23, fig. 9-21**
  transporte placentario de IgG, 403
FcαRI, **fig. 9-30**
  unión a cápsula bacteriana, 411
  vías de señalización, 411
FcεRI, 162, 413-414, **fig. 9-30**
  alergias, 557, 560-561
  captura de IgE sin antígeno, 567
  competencia, tratamiento de alergias, 582
  expresión
    basófilos, 162, 413, 560, 567, 571
    células cebadas, el 568, **fig** 162, 402, 413-414, 560, 567, **fig. 9-35**
    eosinófilos, 162, 567, 571
  subunidad β, 561
    susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
  vías de señalización, 411
    ITAM, **fig. 6-27**
FcεRII (CD23), 567
Fcγ, receptores
    unión a cápsula bacteriana, 411
    vías de señalización, 411
FcγRI (CD64), **fig. 9-30**
FcγRII-A, **fig. 9-30**
  vías de señalización, 411
FcγRII-B
  células B, 411
  expresión celular, 411
  regulación de complejos inmunitarios, 411
  ITIM, **fig. 6-29**
  isoforma B1, **fig. 9-30**
  isoforma B2, **fig. 9-30**
FcγRII-B1
  ITIM, 243-244
  vías de señalización, 411
FcγRII-B2, vías de señalización, 411
FcγRIII (CD16), **fig. 9-30**
  células cebadas, 413
  citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, 413, **fig. 9-34**
  linfocitos citolíticos naturales, 413
  vías de señalización, ITAM, **fig. 6-27**
Ferroceno, unión a anticuerpo, **fig. 3-8**
Fetal
  hígado, linfopoyesis, 257
  tolerancia, 647-648
    secreción de citocinas, 648
Fibrinógeno, proteínas relacionadas (FREP), *Biomphalaria glabrata*, 722

R-Ficoeritrina (PE), **fig. A-17**
  inmunofluorescencia indirecta, 752
Ficolinas, evolución, 719, **fig. 16-11**
Ficoll-Hypaque™, gradientes de, 758-759, **fig. A-24**
Fiebre, 92, **fig. 2-51**
  patogenia, **fig. 2-51**
Filamentosa, hemaglutinina, vacuna de tos ferina, 691
Fímbricos, antígenos, vacuna contra la tos ferina, 691
“Fisiológica, inflamación”, sistema inmunitario de mucosas, 489
Fitohemaglutinina (PHA), **fig. A-36**
FK-506. *Véase* Tacrolimús (FK506)
Flagelina
  Salmonella typhimurium, 500
  unión a receptor de tipo Toll 5, 476
Flanqueantes, secuencias. *Véase* V(D)J, recombinación
Flexibilidad, inmunoglobulinas, 115-116, **fig. 3-4**
FLICE. *Véase* Caspasa-8 (FLICE)
FLT3
  hematopoyesis, 260
  vías de señalización, 220
Flujo, citometría de (FACS)
    anticuerpos monoclonales, 759-761
    caracterización/aislamiento de linfocitos, 759-761, 763, **fig. A-26**
    citocinas, 771
    demostración de hipermutación somática, 390
    desarrollo
      células B, 759
      células T, 759-761, **fig. 7-31**
    detección de inmunodeficiencia, 774-775
    purificación antes del análisis, 758
    timocitos
      “doble negativo”, **fig. 7-31**
      “doble positivo”, **fig. 7-31**
      “positivo único”, **fig. 7-31**
Fluoresceína, 752, **fig. A-17**
Fluorescencia, clasificación de células activadas por. *Véase* Flujo, citometría de (FACS)
Fluorocromos, 752, **fig. A-17.** *Véanse también fluorocromos específicos*
FMet péptidos, 251
f-Met-Leu-Phe (fMLP), 85
  receptor, 55-56, 85
FMLP, receptor de, 251
Folicular
  linfoma
    mutaciones, 310-311
    translocaciones cromosómicas, 312
  linfoma de células del centro, 308
    características celulares, **fig. 7-41**
Foliculares
  células auxiliares, CXCR5, 450
  células dendríticas (FDC), 299-300
    bazo, 299-300
    centros germinales, 388, 395, **fig. 9-10, fig. 10-14**
    desarrollo, TNF-α, 301
    expresión de CXCL13, 302
    receptores de complemento, **fig. 2-37**
    requerimientos
      citocina, **fig. 7-37**
      quimiocina, **fig. 7-38**
    reservorios de VIH, 538
    unión a complejos inmunitarios, 300, 437, **fig. 9-14, fig. 9-15**
Folículo, epitelio relacionado con el, placas de Peyer, 300
Fos, factor de transcripción, vías de señalización de célula T, **fig. 6-18**
Fosfatasas de proteínas, vías de señalización, 221
    TCR, 231-232
    terminación de señales, 226, **fig. 6-8**
Fosfatidilinositol
  balsas lipídicas, **fig. 6-7**
  cinasas, transducción de señal, 225
Fosfatidilinositol-3,4-difosfato (PIP_2)
  células T, **fig. 6-18**
  transducción de señales, 225, **fig. 6-17**
Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP_3), 225
Fosfatidilinositol-3-OH, cinasa de (PI-3-cinasa), 225
    BCR, vías de señalización, 239
    complejo de correceptor de célula B, **fig. 6-25**
    señalización de receptor de tipo Toll, 249
Fosfolipasa C, vías de señalización de GPCR, 252
Fosfolipasa C-γ (PLC-γ), 233-234, **fig. 6-16**
  activación, 234-235
    cinasas de Tec, 234-235, **fig. 6-16**
  células T, **fig. 6-18**
  generación de molécula de señal, **fig. 6-17**
Fosforilcolina, 93
Fosfotirosinas, transducción de señales, 222
FOXN1, mutaciones, 520-521
FoxP3
  células T reguladoras, 354-355, 355, 427
  ratones con supresión génica, alergias en, 565
FoxP4 gen, IPEX, **fig. 14-30**
Fractalquina (CXC3CL1), 85, **fig. 2-46**
  características, **fig. 2-46**
Freund
  coadyuvante completo de (FCA), 693, **fig. A-4**
  coadyuvante incompleto de (FIA), **fig. A-4**
Frutos secos, alergias a, 559
FTY720, 666
  mecanismo de acción, 331
Fucosa, residuos de, vía de complemento de unión a lectina, 66, **fig. 2-15**
Fúngicos, antígenos, presentación de antígenos por células dendríticas, 336
Fyn, tirosincinasa
    desarrollo de células T, 285, **fig. 7-25**
    ITAM, 239, **fig. 6-24**
    TCR, vías de señalización, 231, **fig. 6-12, fig. 6-18**
    vías de señalización de célula B, **fig. 6-24, fig. 6-26**

G
gag, gen/proteína, 534, 536, **fig. 12-24, fig. 12-25**
Galactosil ceramida, transmisión de VIH, 532
GALT. *Véase* Intestino, tejido linfoide relacionado con el (GALT)
γ, cadena, de inmunoglobulinas. *Véase* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
γ:δ, célula T. *Véase* Célula(s) T γ:δ
γ:δ, receptores de célula T. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), γ:δ
Gamma, interferón, reductasa de tiol lisosómica inducida por (GILT), 191
Gaseosa, gangrena, **fig. 9-23**
Gastroenteritis, 424
Gastrointestinal, sistema
    administración de antígenos, 738
    agentes patógenos, **fig. 11-18**
    barreras contra infecciones del, 47, 459
    efectos de la activación de células cebadas, **fig. 13-11**
    IgA, 402-403
    microorganismos comensales. *Véase* Comensales, bacterias/microorganismos
    reservorio de VIH, 537
    ruta de infección, 423, 460-461, 478-480, **fig. 2-2, fig. 2-5, fig. 11-2**
    sistema inmunitario. *Véanse* Intestino, tejido linfoide relacionado con el (GALT); Mucosas, sistema inmunitario
GATA-2, desarrollo de células B, **fig. 7-10**
GATA-3, desarrollo
    células T, 285, **fig. 7-25**
    células T_H2, 353
GEF, vías de señalización de célula T, **fig. 6-18**
Generalizado, lupus eritematoso (SLE), 611, 612, **fig. 14-1**
    autoanticuerpos, 611, 614, 616, 622, **fig. 14-10**
      anticuerpos
        anti-DNA, **fig. 14-19**
        anti-histonas, **fig. 14-19**
        anti-ribosomas, **fig. 14-19**
        anti-Ro, 622
    base
      ambiental, 627
      genética, 627, **fig. 14-30**
    células T CD4 CD25, 608
    modelos animales, 628
    patogenia, 622, **fig. 14-18, fig. 14-19, fig. 14-25**
      anticuerpos, **fig. 14-16**
      células B, **fig. 14-16**
      células T, 617, 623, **fig. 14-16**
      células T_H2, 606-607
      glomerulonefritis, 408-409, **fig. 14-25**
      reacciones de hipersensibilidad
        tipo II, 617
        tipo III, 617
    relación con HLA, **fig. 14-33**
    transferencia *in utero*, 613-614
    tratamiento, rituximab (anti-CD20), 667
Genes
  identificación, 756-758
  selección, como dianas, 779-780, **fig. A-45**
  transcripción, interferón-α, 198-199
Genética, ingeniería, fragmentos de anticuerpos, 115
Génica
  conversión, 167, 171, **fig. 4-21, fig. 4-26**
    evolución, 726-727
    mecanismo de acción, **fig. 4-24**
    segmentos génicos de Ig, **fig. 4-26**
  expresión, micromatrices de DNA, 772, **fig. A-40**
  supresión. *Véase* Supresión génica, ratones con
Génicos, reordenamientos. *Véase también* V(D)J, recombinación
  α:β TCR, 156-160, **fig. 4-10, fig. 4-28**
    cadena α, 279, 285, 286-288, **fig. 4-10, fig. 7-20, fig. 7-24, fig. 7-46**
      no productivos, 288, 291, **fig. 7-26**
      rescate de, **fig. 7-26**

- Génicos reordenamientos, α:β TCR (*cont.*)
    - cadena β, **fig. 4-10, fig. 7-20, fig. 7-24, fig. 7-46**
      - desarrollo de células T, 281-282, 283-286
    - círculos de reordenamiento de TCR, 156
    - durante el desarrollo, **fig. 7-20, fig. 7-24**
    - gen V_α, 283
    - genes de inmunoglobulina *vs.*, 156-157
    - N-nucleótidos, 156
    - P-nucleótidos, 156
    - secuencias de señal de recombinación, 156
    - timo, 156
  - definición, 143
  - γ:δ, 158-159, **fig. 7-23**
    - cadena δ, 281-282
    - cadena γ, 282
  - glucoproteína específica para variante, 500, **fig. 12-3**
  - inmunoglobulinas. *Véase* Génicos, reordenamientos, inmunoglobulinas
- Génicos, reordenamientos, inmunoglobulinas, 16, 143-144, 144-155
    - análisis de enzimas de restricción, 143-144, **fig. 4-1**
    - cadenas ligeras (L)
      - desarrollo de células B, **fig. 7-7, fig. 7-11**
      - edición de receptor, 270-271, **fig. 7-13**
      - mecanismo, **fig. 4-6**
      - no productivos, **fig. 7-9**
    - cadenas pesadas (H)
      - desarrollo de células B, **fig. 7-7, fig. 7-11**
      - mecanismo, **fig. 4-6**
      - producción de diversidad, 153
      - regulación, **fig. 7-7**
    - conejos, 726
    - consecuencias, 16-17
    - control, guía de secuencias flanqueadoras de DNA, **fig. 4-5**
    - desarrollo de células B, **fig.** 4-28, **fig. 7-6, fig. 7-11, fig. 7-45**
      - cadenas ligeras, **fig. 7-7, fig. 7-11**
      - cadenas pesadas (H), **fig. 7-7, fig. 7-11**
      - exclusión alélica, 260
    - desoxinucleotidiltransferasa terminal, 263, **fig. 7-10**
    - diversificación después del reordenamiento, **fig. 4-26**
    - enzimas comprendidas, **fig. 4-7**
    - evolución, **fig. 16-11**
      - transposones, **fig. 16-9**
    - expresión pre-BCR, **fig. 7-7**
    - naturaleza secuencial, **fig. 7-11**
    - no productivos, **fig. 7-11**
      - cadenas ligeras (L), **fig. 7-9**
    - organización de línea germinal, **fig. 4-4**
    - peces cartilaginosos, 726-727
    - pollos, 726, **fig. 16-10**
    - región V (variable), **fig. 4-6**
    - regulación, expresión de regulador, **fig. 7-10**
    - reordenamientos. *Véase* Génicos, reordenamientos, inmunoglobulinas
    - TCR *vs.*, 156-157
    - teoría de línea germinal, 144
    - teorías de diversificación somática, 144
    - tumores de células B, 309, **fig. 7-41, fig. 7-44**
- Genómicas de DNA, bibliotecas, identificación de genes, 756-757
- Gérmenes, estudios en animales libres de (gnotobióticos), bacterias/microorganismos comensales, 482-483
- Germinal, línea, teoría, generación de diversidad de inmunoglobulina, 143
- Germinales, células, antígenos de, tumores, **fig. 15-17**
- Germinales, centros, 20, **fig. 1-18**
  - cambio de isotipo, 389
  - células B, 445
    - proliferación, 389, **fig. 1-18**
    - selección, **fig. 9-11**
  - células dendríticas foliculares, 388, 395, **fig. 10-14**
  - células T
    - auxiliares, **fig. 9-10**
    - específicas de antígeno, 388
  - centroblastos, 389
  - centrocitos, 389
  - complejos inmunitarios, **fig. 9-14**
  - desarrollo, 388-390
    - respuesta inmunitaria primaria, **fig. 10-14**
  - estructura, 388, **fig. 9-10**
    - folículos secundarios, 388
    - zona
      - clara, 388, **fig. 9-10**
      - del manto, 388, **fig. 9-10**
      - oscura, 388, **fig. 9-10**
  - formación, **fig. 9-9, fig. 9-10**
    - activación de células B, 388-390
  - fuentes de antígenos, 395
  - ganglios linfáticos, **fig. 9-9**
  - hipermutación somática, 389, 390-392, 437
  - maduración por afinidad, 389
  - mantenimiento, 394-395
  - persistencia de antígenos, **fig. 9-14, fig. 9-15**
  - placas de Peyer, **Fig 11-6**
- *Giardia lamblia*, 488
- Glandular, fiebre (mononucleosis infecciosa). *Véase* Epstein-Barr, virus de (EBV)
- Glatiramer, acetato de, esclerosis múltiple, 671
- Gliomas, antígenos tumorales, **fig. 15-17**
- Glomerulonefritis, lupus eritematoso diseminado, 408-409, **fig. 14-25**
- Glucano, receptor de, **fig. 2-8**
- Glucógeno, cinasa de sintasa de (GSK3), activación de NFAT, 237
- Glucolípido, microdominio enriquecido con (GEM). *Véase* Lipídicas, balsas
- Glucolípidos, balsas lipídicas, **fig. 6-7**
- Glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa de, deficiencia, 517, **fig. 12-13**
- Glucosilfosfatidilinositol, proteínas enlazadas a, balsas lipídicas, **fig. 6-7**
    - unión a Thy-1, 226
- Gluten, enfermedad celiaca, 578-580, **fig. 13-22**
- GlyCAM-1
  - células T indiferenciadas, **fig. 8-8**
  - direccionalidad de célula T, **fig. 8-5**
  - vénulas endoteliales altas, 327
- Golgi, aparato de, **fig. 5-1**
    - células T efectoras, **fig. 8-32**
- Gonorrea. *Véase Neisseria gonorrhoeae*
- Goodpasture, síndrome de
    - colágeno de tipo IV, 621, **fig. 14-19, fig. 14-24**
    - patogenia, 621, **fig. 14-19, fig. 14-24**
    - reacciones de hipersensibilidad de tipo II, 621
    - relación con HLA, **fig. 14-33**
- Gowans, John, 14
- gp41, 531, **fig. 12-20, fig. 12-23**
  - anticuerpos, 539
- gp75 como antígeno de melanoma, 681
- gp100
  - antígeno de melanoma, 681
  - antígenos tumorales, **fig. 15-17**
- gp120. *Véase* VIH
- gp160, **fig. 12-25**
- GPR-2. *Véase* CCR10 (GPR-2)
- G, proteína, receptores acoplados a (GPCR), 251-253. *Véanse también receptores específicos*
      - receptores de quimiocina, **fig. 2-45**
      - vías de señalización, 252-253, **fig. 6.37**
        - cambio conformacional, 252
        - cAMP, 252
        - ciclasa de adenilato, 252
        - fosfolipasa C, 252
        - tirosincinasas, 252
- G, proteínas, 251-252
    - pequeñas. *Véase* Pequeñas, proteínas G
    - reclutamiento de membrana, 225
- Gramnegativas, bacterias
    - paredes celulares, **fig. 2-14**
    - reconocimiento, *Drosophila melanogaster,* 717
    - sepsis, **fig. 2-50**
- Grandes, proteínas G. *Véase* G, proteínas
- Granjero, pulmón de, 584
- Granulisina, células T citotóxicas, 366, **fig. 8-37**
- Granulocito(s), 7, **fig. 1-3.** *Véanse también células específicas*
  - efectos de ciclosporina A/tacrolimús, **fig. 15-3**
  - progenitores, **fig. 1-3**
  - receptores de complemento, **fig. 2-37**
  - reclutamiento, E-selectina, 443
- Granulocitos, factor estimulante de colonias de (G-CSF), síntesis, 426
- Granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias de (GM-CSF)
    - adyuvante, 694
      - vacunas de DNA, 699, **fig. 15-32**
    - características, 362
    - desarrollo de basófilos, 571
    - estructura de receptor, 362
    - funciones, **fig. 8-34**
    - inflamación, 51
    - liberación de eosinófilos, **fig. 13-13**
    - médula ósea, efectos de la estimulación, 360
    - reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, 587, **fig. 13-27, fig. 13-30**
    - reclutamiento de fagocitos, 372
      - macrófagos, **fig. 8-43**
    - síntesis, IL-17, 426
      - de células cebadas, **fig. 13-12**
    - terapia contra tumores, 687, **fig. 15-24**
- Granulomas, 372
  - células T_H2, 372

  esquistosomiasis, 506
  formación, **fig. 8-44**
Granulomatosa crónica, enfermedad, 48-49
Granzima B, células T, **fig. 10-22**
Granzima(s), 366
  caspasa-3, acción sobre, 366-367
  células T citotóxicas, 366, **fig. 8-37, fig. 8-38**
  desarrollo de células T, **fig. 7-46**
Grave, inmunodeficiencia combinada (SLID), 517-520, **fig. 12-7**
    autosómica, 519
    definición, 517
    ratones *scid*, 152
    sensible a radiación, 152
    trasplante de médula ósea, 525-526
Grave, neutropenia congénita, 515
Graves, enfermedad de, 611, **fig. 14-1**
    autoanticuerpos, 611, **fig. 14-14, fig. 14-21**
    genética, 629
    patogenia, 620, **fig. 14-21, fig. 14-23**
    relación con el HLA, **fig. 14-33**
    transferencia
      in utero, **fig. 14-5**
      placentaria, **fig. 14-5, fig. 14-14**
Grb2
  reclutamiento, 242
  transducción de señales, **fig. 6-3**
Gripe, virus, **fig. 10-16**
    acciones del interferón, 95
    anticuerpos neutralizantes, 499
    cambio antigénico, 499-500, **fig. 12-2**
    desarrollo de vacunas con agentes vivos, 695
    gripe aviar H5N1, 695-696
    hemaglutinina, 405, 743-744
      anticuerpos neutralizantes, 499, **fig. 12-2**
      mutaciones puntuales, 499
      tipificación de sangre, **fig. A-8**
    neuraminidasa, 499
    pandemias, 499-500
    pecado antigénico original, **fig. 10-27**
    presentación de antígenos, 335
    ruta de infección de mucosas, 698
    tendencia antigénica, 499, **fig. 12-2**
Griscelli, síndrome de, 524-525
GROα, quimiocina (CXCL1), características, **fig. 2-46**
GROβ, quimiocina, características, **fig. 2-46**
GTPasa, proteínas activadoras de (GAP), vías de señalización, 224
Guanina, nucleótido, factores de intercambio de (GEF)
      activación de proteína G pequeña, **fig. 6-5**
      cascada de cinasa de MAP, **fig. 6-19**
      vías de señalización, 224
Gusanos. *Véase* Parasitarios, gusanos (helmintos)

H
H-2, genes, **fig. 5-11**
H2-M3, 208
H5N1, gripe aviar, 695-696
Haemophilus
  polisacáridos capsulares, 692
  producción de proteína D, 162
Haemophilus influenzae tipo B
  programas, **fig. 15-25**
  vacunación/vacuna, 689, 692, **fig. 9-5**
Haptenos, 736-737
  acoplamiento de proteínas, 384
  proteínas acarreadoras, 737
  respuestas de anticuerpo, 384
  unión a anticuerpos, **fig. 3-8**
    flexibilidad de moléculas, 116
Hashimoto, tiroiditis de, 611, **fig. 14-1**
    genética, 629
    patogenia, 620
    relación con el HLA, **fig. 14-33**
Helmintos, infecciones por
    intestinales, 476, 485-488, **fig. 11-26**
      células cebadas de las mucosas, 486-487, **fig. 11-27**
      células T
        NK, 487
        reguladoras, 488
      células T_H2, 485-488
      eosinófilos, **fig. 11-27**
      equilibrio de células T_H1/T_H2, 486
      factor de necrosis tumoral α, 487
      infecciones crónicas, 488
      inmunoglobulina E, 486, **fig. 11-27**
      interleucinas, 486, 487, **fig. 11-27**
      linfocitos citolíticos naturales, 487
      proteasa de células cebadas de las mucosas, 486
      recambio de células epiteliales, 487-488, **fig. 11-27**
      respuesta
        de citocina, 486, **fig. 11-27**
        inmunitaria, **fig. 11-27**
    prevalencia de alergia, 564
Hemaglutinina. *Véase* Gripe, virus
Hematopoyéticas, células madre, 5, **fig. 1-3**
    definición, 260
    efectos de citocina, **fig. 8-34**
    linfopoyesis, 259-262, **fig. 7-2**
    transferencias, 777
Hematopoyéticos, tumores,
    inmunosupresión, 526
Hematopoyetinas, 361-362, 362. *Véanse también tipos específicos*
  familia
    citocinas, 83
    receptores, **fig. 8-35**
Hemofagocítico, síndrome, 524
Hemolítica
  anemia, 583
    autoinmunitaria. *Véase* Autoinmunitaria, anemia hemolítica
  enfermedad, del recién nacido, detección con prueba de Coombs, 747-748, **fig. A-14**
Hemolítico-urémico, síndrome, 81
Heno, fiebre del. *Véase* Alérgica, rinitis (fiebre del heno)
Heparina, células cebadas, **fig. 13-12**
Hepatitis B
  mortalidad, **fig. 11-2**
  virus, vacunas, programas, **fig. 15-25**
Hepatitis C, sida, 540
Hepatobiliar, secreción, inmunoglobulina A secretora (sIgA), 471, **fig. 11-14**
Hepatocitos
  expresión del MHC, **fig. 3-27**
  respuesta de fase aguda, 92
Heptámero, secuencia de, **fig. 4-5**
    recombinación V(D)J, 148
HER-2/neu (c-Erb-2), **fig. 15-17**
  adenocarcinomas, 679
  cáncer mamario, 682-683
Hereditario, síndrome angioneurótico, 514-515
Hereditarios, síndromes de fiebre periódica, 50
Heridas, 45, 51, **fig. 2-2**
Herpes simple, virus del (HSV)
    células T reguladoras, 507
    evasión inmunitaria
      inhibición de inmunidad humoral, **fig. 12-5**
      inhibición del complejo MHC clase I:péptido, 190, **fig. 5-6, fig. 12-5**
    infecciones, presentación de antígeno, 335
    inhibición de TAP, 190, **fig. 5-6, fig. 5-7**
    latencia, 501, **fig. 12-4**
    tipo 2, vacunas, 701
Herpes virus
  explotación de respuesta inmunitaria, 503, **fig. 12-5**
  molécula de entrada de (HVEM), 243, **fig. 7-37**
Herpes zoster (varicela-zoster), 501, **fig. 10-16**
  latencia, 501
Herradura, cangrejos, sistema de complemento, 718
Heterocigocidad, polimorfismo del MHC, 200
Heterotriméricas, proteínas G. *Véase* G, proteínas
HEV. *Véase* Vénulas endoteliales altas (HEV)
HFE, gen, 209, **fig. 5-23**
    captación de hierro proveniente de la dieta, 209
Hibridomas, anticuerpos monoclonales, 750
Hidrófobas, fuerzas, interacciones anticuerpo-antígeno, 122, **fig. 3-9**
Hidrofobicidad, complejo MHC de clase I:péptido, 130
Hidrógeno
  enlaces, interacciones
      anticuerpo-antígeno, 121
      antígeno-anticuerpo, **fig. 3-9**
  peróxido de (H_2O_2)
    generación, **fig. 2-10**
    fagocitosis, 48-49
21-Hidroxilasa, gen, **fig. 5-13**
Hierba carmín, mitógeno (PWM), **fig. A-36**
Hierro proveniente de la dieta, captación de, 209
Hígado
  respuesta de fase aguda, 92, **fig. 2-52**
  trasplante, **fig. 14-45**
Higiene, hipótesis, 563-565, **fig. 13-9**
    células T_H2 en recién nacidos, 563
    correlaciones negativas, 564
    enfermedades autoinmunitarias, 634
Hiper IgD, síndrome, 590, **fig. 13-33**
Hiper IgM, síndrome, 363, 392-393, 393-394, 512
    infecciones extracelulares, 511-512
Hiperagudo, rechazo, de injerto, 643, **fig. 14-44**
Hiperinmunización, definición, 736
Hipersensibilidad, reacciones, 583-592, **fig. 13-1.** *Véase también* Alergias; *tipos específicos*
    autoinmunidad, 617
    definición, 555
    tipo I, **fig. 13-1**
      alergenos inhalados, 557-558
      definición, 555, 774
      IgE, **fig. 13-1**
    tipo II, 583, **fig. 13-1**
      IgG, **fig. 13-1**

Hipersensibilidad, reacciones tipo II (*cont.*)
      lupus eritematoso diseminado, 617
      síndrome de Goodpasture, 621
      urticaria crónica, 576
    tipo III, 584-585, **fig. 13-1.** *Véanse también complejos inmunitarios; enfermedades/trastornos específicos*
      causa, **fig. 13-26**
      IgG, **fig. 13-1**
      lupus eritematoso diseminado, 617
      paredes de los vasos sanguíneos, 584
    tipo IV, 585-588, **fig. 13-1, fig. 13-28, fig. 13-30**. *Véanse enfermedades/trastornos específicos*
      agnatos, 722
      células T
        auxiliares, **fig. 13-1, fig. 13-30**
        citotóxicas, **fig. 13-1, fig. 13-30**
      citocinas, **fig. 13-27**
      definición, 774
      infección posterior al sarampión, 504
      iniciación, 567
      quimiocinas, **fig. 13-27, fig. 13-30**
      reacción de tuberculina, 585-586, **fig. 13-29**
Hipervariables, regiones (HV), 118-119, **fig. 3-6, fig. 3-7.** *Véase también* Complementariedad, regiones determinantes (CDR)
    adición/eliminación de nucleótidos, 154
    diversidad de unión, **fig. 4-8**
Hipoglucemia, patogenia, **fig. 14-23**
Hipohidrótica, displasia ectodérmica, con inmunodeficiencia, 512
Hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT), medio de, **fig. A-15**
Histamina
  extravasación de leucocitos, 88
  inflamación, 440
  liberación, 568
    células cebadas, 414, **fig. 13-12**
  reacciones alérgicas inmediatas, 571-572
Hística, transglutaminasa (tTG)
    autoanticuerpos, 580, **fig. 13-23**
    enfermedad celiaca, 578-580
Hístico, daño, infecciones y, 424
HLA (antígeno leucocitario humano), 197. *Véase también* MHC (complejo principal de histocompatibilidad)
  genes, **fig. 5-11**
  homocigosidad, infección por VIH, 532
  infección por VIH, **fig. 12-22**
  relación con enfermedades autoinmunitarias, 631-633, **fig. 14-33**
HLA-A, 197
  alelos, **fig. 5-14**
HLA-A2, infección por VIH, 539
HLA-B, 197
  alelos, **fig. 5-14**
  relaciones con enfermedades, 207
HLA-B27
  evolución de infección por VIH, 532
  relaciones con enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-33**
HLA-B35, evolución de infección por VIH, 532
HLA-B53, relación con paludismo, 697
HLA-B57, evolución de infección por VIH, 532
HLA-C, 197, **fig. 5-23**
  alelos, **fig. 5-14**
HLA-DM
  “edición de péptido”, 194
  función
    CLIP-liberación de complejo MHC de clase II:péptido, 193-194
    función de TAP *vs.*, 194
  genes, 199, **fig. 5-11**
  inducción de interferón-γ, 194
  interacción, 193-194
  preparación de complejo MHC de clase II:péptido, **fig. 5-10**
  regulación, HLA-DO, 194
HLA-DO
  genes, 199, **fig. 5-11**
  interacción de complejo MHC de clase II:péptido, 194
  regulación de HLA-DM, 194
HLA-DP, 197
  alelos, **fig. 5-14**
HLA-DQ, 197
  alelos, **fig. 5-14**
  relaciones con diabetes mellitus de tipo 1, 632-633, **fig. 14-36**
HLA-DQ2, enfermedad celiaca, 578, 580
HLA-DR, 197
  alergias por polen, 562
  α, **fig. 5-14**
  β, **fig. 5-14**
  monomorfismo de cadena α, 201
  variación alélica, **fig. 5-18**
HLA-DR2, relaciones con enfermedad autoinmunitaria, **fig. 14-33**
    diabetes mellitus de tipo 1, 632-633, **fig. 14-35**
HLA-DR3, relaciones con enfermedad autoinmunitaria, **fig. 14-33**
    diabetes mellitus de tipo 1, 632-633, **fig. 14-34**
HLA-DR4, relaciones con enfermedad autoinmunitaria, **fig. 14-33**
    diabetes mellitus de tipo 1, 632-633, **fig. 14-34**
HLA-DR5, relaciones con enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-33**
HLA-E, 209, 211, **fig. 5-23**
HLA-F, 211, **fig. 5-23**
HLA-G, 211, **fig. 5-23**
Hodgkin, enfermedad de, 309-310
    características celulares, **fig. 7-41**
Homóloga, recombinación, **fig. A-45**
    ratones con supresión génica, 779, **fig. A-45**
Hospedador
  defensas del
    clases de agentes patógenos, **fig. 1-25**
    evasión/subversión por agentes patógenos, 50
    función de los anticuerpos, 28, **fig. 1-26**
    primarias, 40-53
  especificidad, agentes infecciosos/patógenos, 424
Hospedador contra injerto, enfermedad de (HVGD), médula ósea, trasplantes, 525, **fig. 12-15, fig. 12-16**
HPV-16. *Véase* Humano, virus del papiloma 16 (HPV-16)
HSA, desarrollo de célula T, **fig. 7-46**
Humana, virus de la inmunodeficiencia. *Véase* VIH
Humano
  antígeno leucocitario (HLA). *Véase* HLA (antígeno leucocitario humano)
  virus del herpes 8 (HHV-8). *Véase* Kaposi, sarcoma de, herpesvirus del (KSHV/HHV8)
  virus del papiloma 16 (HPV-16)
    antígenos tumorales, **fig. 15-17**
    cáncer cervicouterino, 680, 685
    vacunas, 685
Humoral, respuesta inmunitaria, 28, 379-420. *Véase también* Anticuerpos
    activación de células B. *Véase* Célula(s) B
    análisis, 740
    células T_H2, 354
    definición, 379, 774
    inhibición de agentes patógenos, **fig. 12-5**
    inmunoglobulinas. *Véanse* Anticuerpos; Inmunoglobulina(s); *isotipos específicos*
HV4, unión a superantígeno, 206-207
HVEM, desarrollo de ganglios linfáticos, 301

I

I, antígeno, **fig. 14-19**
I-CAD, **fig. 6-31, fig. 6-33**
ICAM-1. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 1 (ICAM-1:CD54)
ICAM-2. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 2 (ICAM-2:CD102)
ICAM-3. *Véase* Intracelular, molécula de adherencia 3 (ICAM-3:CD50)
Iccosomas, **fig. 9-15**
ICOS. *Véase* Inducible, coestimulator (ICOS)
Ig. *Véase* Inmunoglobulina(s)
IgNAR, peces cartilaginosos, 727
Ignorancia, desarrollo de células B, 303, **fig. 7-12**
Igα (CD79α). *Véase* Célula(s) B, desarrollo
Igβ (CD79β). *Véase* Célula(s) B, desarrollo
Ikaros, desarrollo
    células B, **fig. 7-4, fig. 7-10**
    células T, 285, **fig. 7-25**
IKK-γ (NEMO)
  activación del factor de transcripción NFκB, **fig. 6-22**
  deficiencia, 512
    Mycobacterium, 522-523
  señalización de receptor
    de tipo Toll, **fig. 6-36, fig. 16-3**
    de TNF, **fig. 16-4**
IL-1R, cinasa relacionada con, **fig. 16-3**
Imd (inmunodeficiencia), vía de, 717
in utero, transferencia. *Véase* Placentaria, transferencia
Incompleto, coadyuvante de Freund, **fig. A-4**
Indiferenciada(s), célula(s) T
    activación, 344-345
      antígeno/ señales coestimuladoras requeridas, **fig. 8-19**
      células dendríticas, 426
    células T
      efectoras *vs.*, **fig. 10-22**
      memoria *vs.*, **fig. 10-22**
    circulación de tejido linfoide, 325-326, 329-331, **fig. 8-2**
    clasificación, 349-350

    direccionalidad, **fig. 8-5**
      CCL18, 330
      CCL19, 330
      CCL21 (quimiocina:SLC de tejido linfoide secundario), 330
      CCR7, 330
      tejido linfoide, 325-328, 329-330, **fig. 8-3**
    entrada al ganglio linfático, 329-330, **fig. 8-8**
      CCL21 (quimiocina:SLC de tejido linfoide secundario), **fig. 8-8**
      CD34, **fig. 8-8**
      GlyCAM-1, **fig. 8-8**
      ICAM-1, 330, **fig. 8-8**
      ICAM-2, 330
      LFA-1, 330, **fig. 8-8**
    proliferación, IL-2/IL-2, función de receptor, **fig. 8-21**
    vénulas endoteliales altas, 326, 330
Indiferenciadas (maduras), células B, **fig. 7-6**
    atrapamiento, 386-387
    células B de memoria *vs.*, 444-445
    expresión de cadenas de inmunoglobulina, 392
      IgD, 160, 163, 392
      IgM, 160, 163, 392
    tejido linfoide
      periférico, 386-387
      secundario, 386-387
Indirecta, microscopia de inmunofluorescencia, 752
    detección de enfermedades autoinmunitarias, 776
Indirectas, pruebas de Coombs, 748
Indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO)
  células T reguladoras, 565
  hipótesis de la contrarregulación, 564-565
Inducible
  coestimulator (ICOS)
    deficiencia, inmunodeficiencia variable común, 513
    interacciones entre APC y célula T, 346
  sintasa de NO (iNOS), activación de macrófagos, 370
Infecciones, 422-442
  activación
    APC, 425-426
    complemento, 425
    macrófagos, 425
  artritis
    de Lyme, **fig. 14-37**
    reactiva, 635, **fig. 14-37**
  autoinmunidad. *Véase* Autoinmunitarias, enfermedades, causa/patogenia
  barreras contra, **fig. 2-6**
  crónicas, formación de granulomas, **fig. 8-44**
  daño hístico, 424
  direccionalidad
    monocitos, 425
    neutrófilos, 425
  evolución, 422-425
    enfermedad perceptible, 424-425
    establecimiento del sitio de infección, 423-424
    inmunodeficiencia, **fig. 10-3**
    típica aguda, **fig. 10-1**
  fases, **fig. 2-6, fig. 10-2**
  fiebre reumática, **fig. 14-37**
  inflamación, 10-12, 425, **fig. 1-8**
  latencia, 424
  oftalmía simpática, **fig. 14-37**
  resolución, 441
    dependencia de agentes patógenos, 439-441
  respuestas inmunitarias inducidas, 82-103
  rutas, 44-46, **fig. 2-2**
    barreras epiteliales, 44-48, **fig. 2-7**
    diseminación por el torrente sanguíneo, 424
  TNF-α, 425
Infecciosa
  mononucleosis. *Véase* Epstein-Barr, virus de (EBV)
  tolerancia, 607-608, **fig. 14-9**
Infecciosos/patógenos, agentes, 1, 41-44, 422-442
    actividad coestimuladora inducida, 50, 58-59
    adherencia epitelial, 423
    agentes patógenos extracelulares de. *Véase* Extracelulares, agentes patógenos
    clases, **fig. 1-25**
    compartimentos del cuerpo, 41, **fig. 2-3**
    daño hístico, 41-42, **fig. 2-4**
    dependencia de eliminación, 439-441
    enfermedades autoinmunitarias, 611, **fig. 14-37**
    especificidad de hospedador, 424
    hábitos/estilos de vida, 424
    interferencia con, bacterias/microorganismos comensales, 482
    intracelulares
      agentes. *Véase* Intracelulares, agentes patógenos
      obligados, 41
    modos de transmisión, 424
    reconocimiento de superficie, 54-56
    respuesta inmunitaria
      complemento, 67-69, 73, **fig. 9-28**
      evasión/subversión, 50
      fagocitos, 48-50, **fig. 9-32**
      inflamación, 50-52
      interacciones con dominio Fc, 162
    rutas de infección, 44-46, 401, **fig. 2-2, fig. 2-5, fig. 10-2**
    virulencia, 422
Inflamación, 10-12, 440, **fig. 1-8**
  citocinas, 11
  complemento, 11, 75, 425, **fig. 2-39**
    relaciones evolutivas, **fig. 2-35**
  crónica alérgica, 572
  datos clínicos/mecanismo, **fig. 1-8**
  edema, 51-52
  enfermedades autoinmunitarias, 615-616, 622-625, **fig. 14-17**
    inespecífica, 610-611
  esclerosis múltiple, 624-625
  fisiopatología, **fig. 1-8**
  formación de granulomas, **fig. 8-44**
  histamina, 440
  infecciones, 10-12, 50-52, 425, **fig. 1-8**
    inhibición, **fig. 12-5**
    Listeria monocytogenes, 435-436
  iniciación, **fig. 2-11**
  local
    activación de células cebadas, 414
    sistema inmunitario de las mucosas, 476-478
  macrófagos, 11, 50-51
  neutrófilos, 11
  prevención, bacterias comensales, 484, **fig. 11-25**
  rechazo crónico de injerto, 644
  respuesta inmunitaria innata, 45-46, 331
Inflamatoria, enfermedad intestinal (IBD), 560
    bacterias comensales, 485
    células T_H1, 485
    factor de necrosis tumoral α, 485
    IL-12, 485
    IL-23, 485
    interferón-γ, 485
    ratones con supresión génica
      de factor de crecimiento transformador β, 485
      de IL-10, 485
Inflamatorias, células, **fig. 1-8.** *Véase también* Macrófago(s): Neutrófilo(s)
Inflamatorios, mediadores, 51. *Véase también mediadores específicos*
    células cebadas, 162, 568, **fig. 9-35, fig. 13-12**
    complemento, **fig. 2-26**
Infliximab, tratamiento de artritis reumatoide, 665
Inhalados, alergenos, reacciones de hipersensibilidad de tipo I, 557-558
Iniciadoras, caspasas, apoptosis, 247
Injerto, rechazo de, 34-35, 637-648
    alopresentación de antígeno, 641-642, **fig. 14-43**
      alorreconocimiento
        directo, 641, **fig. 14-42**
        indirecto, 641-642
      leucocitos pasajeros, 641
    antígenos de histocompatibilidad menores, 639, 640-641, **fig. 14-40, fig. 14-41**
      infección vírica *vs.*, 641
    células T, 638-639, **fig. 14-39**
      CD4 CD25, 608, 646-647
      eliminación, 662
      reguladoras, 646-647
    compatibilidad con respecto al MHC, 637-638, 639, **fig. 14-40**
      análisis de dilución limitante, 646
      enfermedad de injerto contra hospedador, 639
      reacción de linfocito mixta, 645-646, **fig. 14-46**
    definición, 599
    hiperagudo, 642-643, **fig. 14-44**
    moléculas del MHC de clase I, 639
    prevención
      anticuerpos anti-CD4, **fig. 15-5**
      células T CD4 CD25, 663
    primera etapa, 638
    respuesta alorreactiva, 639
    segunda etapa, 639
    terapia con anticuerpo monoclonal, 662-664
    xenoinjertos, 643
Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD), 645-646, **fig. 14-4**
    células T CD4 CD25, 608
      disminución, 647
    compatibilidad en cuanto al MHC, 639
    prevención, eliminación de células T, 662
    trasplantes de médula ósea, 525, **fig. 12-15, fig. 12-16**
Injerto contra leucemia, efecto, trasplante de médula ósea, 646

Inmaduras, células B, **fig. 7-6, fig. 7-45**
    destino de células autorreactivas, 269-271, **fig. 7-12**
    expresión de cadena de inmunoglobulina, **fig. 7-11**
    supervivencia en la periferia, **fig. 7-39**
Inmediata, hipersensibilidad, reacciones. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo I
Inmediatas, alergias, 566, 571-572, **fig. 13-14**
Inmunidad, complejos estimuladores de (ISCOM)
    adyuvantes, **fig. A-4**
    vacunas, 697
Inmunitaria
  memoria. *Véase* Memoria
  modulación
    objetivos, **fig. 15-6**
    terapia biológica, 665
  respuesta. *Véase* Respuesta inmunitaria
  sinapsis, 231, **fig. 6-13**
    complejo de activación supramolecular
      central, 231
      periférico, 231
    liberación de moléculas efectoras, 358
  tolerancia. *Véase* Antígenos propios, tolerancia a
  vigilancia, definición, 674, **fig. 15-13**
Inmunitaria, desregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X (IPEX), 355, 627, **fig. 14-30**
Inmunitaria, evasión, 50, 421, 498-507
    adenovirus, 190
    citomegalovirus, 190
    enfermedad de Lyme, 502-503
    explotación de agentes patógenos, 502-503, 503, **fig. 12-5**
    herpes zoster (zoster de varicela), 501
    inhibición
      complejo MHC de clase I:péptido, 190
      inflamación, **fig. 12-5**
    inmunosupresión, 504-506
      VIH. *Véanse* sida; VIH
    latencia, 501-502, **fig. 12-4**
    Listeria monocytogenes, 371-372
    Neisseria gonorrhoeae, 500-501
    polimorfismo del MHC, 207-208
    Salmonella typhimurium, 500
    Streptococcus pneumoniae, 498
    Treponema pallidum, 502-503
    tumores. *Véase* Tumor(es)
    variación antigénica, 498-501
      bacterias, 500-501
      cambio antigénico, 499-500, **fig. 12-2**
      deriva antigénica, 499, **fig. 12-2**
      reordenamiento programado, 500-501, **fig. 12-3**
      serotipos, 498, **fig. 12-1**
      tripanosomas, 500, **fig. 12-3**
    virus
      de Epstein-Barr, 501-502
      herpes simple, 190, 501, **fig. 12-4**
      mixoma de conejo, **fig. 12-5**
      sarampión, 504
Inmunitario
  aumento, terapia tumoral. *Véase* Tumor(es), terapia
  reconocimiento, 3
  sitios privilegiados desde el punto de vista, 605-606, **fig. 14-7**
    autotolerancia, 605-606, **fig. 14-2**
    definición, 605
Inmunitarios, complejos
    activación/reclutamiento de fagocitos, 162
    autoinmunidad, 617, 621-622
    captación, células dendríticas foliculares, 300
    células B, presentación a, **fig. 9-15**
    células dendríticas foliculares, 437, **fig. 9-14, fig. 9-15**
    centros germinales, **fig. 9-14**
    eliminación, 408-409, 622, **fig. 9-29**
      CR1, 408
      unión a CR3, **fig. 9-14**
    icosomas, **fig. 9-15**
    reacción de precipitina, 744-745
    reacciones de hipersensibilidad. *Véase* Hipersensibilidad reacciones, tipo III
    reservorios de VIH, 537
    unión al complemento, 162, 408-409
      activación de la vía clásica, 406-407
      Clq, 408
      C3b, **fig. 9-14**
    unión al FcR, **fig. 9-14**
      receptor FcγRII-B, 411
Inmunización
  activa, 774
  campañas exitosas, **fig. 1-35.** *Véase también* Vacunaciones
  definición, 735
  dosis de antígeno, 738
  masiva, 36-37
  niñez, 36-37
  primaria, 26, **fig. 1-24**
  rutas, 738
  secundaria, 26, **fig. 1-24**
  tubo digestivo, 738
Inmunodeficiencia, 34, 507-546. *Véanse también* Inmunitaria, respuesta, fracaso; *enfermedades/trastornos específicos*
  a antígenos específicos, **fig. 1-34**
  causa
    defectos
      células B, 510-512
      células fagocíticas, 508, 515-517, **fig. 12-13**
      células T, 512-513, 517-519
      gen recesivo, 508-509
    deficiencia
      citocinas, 508
      complemento, 478-479, 508, **fig. 12-12**
    principal, 507
    secundaria, 507, 526
  clasificación, 507
  concentraciones bajas de anticuerpos, 509-512
  definición, 497
  detección, 774-775
  enfermedades secundarias, 470, 526
  infecciones, 507-508
    evolución, **fig. 10-3**
    recurrente, 507-508
  producción neonatal de inmunoglobulinas, 511, **fig. 12-10**
  riesgos de vacuna con agentes vivos atenuados, 695
  terapia
    génica somática, 525-526
    trasplantes de médula ósea, 525-526, **fig. 12-16**
Inmunodeficiencia variable común (CVID), 398, 513, **fig. 12-7**
Inmunoelectrónica, microscopia, 753
Inmunoelectrotransferencia (electrotransferencia Western), 755-756, **fig. A-21**
Inmunofluorescencia, microscopia de, 751-753, **fig. A-18**
    confocal, 752
    indirecta, 752
    proteína fluorescente verde, 753
    video de lapso, 753
Inmunogenética “inversa”, 757-758, **fig. A-23**
  desarrollo de vacunas, 696-697, **fig. 15-31**
  Leishmania, 697
  paludismo, 696-697, **fig. 15-31**
Inmunógenos, definición, 735
Inmunoglobulina A (IgA), 112, 113
  cambio de isotipo a, 470
  características, 401, **fig. 4-16**
  deficiencia, 472
  dimerización, 164, 166, **fig. 4-20, fig. 9-20**
    transporte epitelial, 164
  distribución, **fig. 9-19, fig. 9-22**
  estructura, 161, **fig. 4-17**
    cadena J, 164, 402, **fig. 4-20, fig. 9-20**
    cadena pesada, 113
    forma adherida a la membrana *vs.* forma secretada, 164
    región constante de la cadena pesada, 160-161
  funciones efectoras, **fig. 9-19**
    bloqueo de la adherencia bacteriana, 406
    neutralización
      toxinas, 405
      virus, 405-406
  receptores Fc, **fig. 9-30**
  secretora, 402-403, 469-471
    componente secretor, 402, 470, **fig. 9-20**
    estructura, 469
    neutralización de lipopolisacáridos, 471
    producción por células B-1, 471
    secreción hepatobiliar, 471, **fig. 11-14**
    sitios, 402-403
    unión al moco, 471
  síntesis
    poliadenilación, **fig. 4-18**
    regulación por citocinas, **fig. 9-13**
    sitios, 402-403
  subclases, **fig. 4-16**
  transporte
    epitelial, 402-403, **fig. 9-20**
    mucosas, 162
    receptor poli-Ig, 402
Inmunoglobulina D (IgD), 112, 113
  células B indiferenciadas, 160, 163, 392
  distribución, **fig. 9-19**
  estructura, 161, **fig. 4-17**
    cadena pesada, 113, 160-161
  expresión, 163
    desarrollo de células B, **fig. 7-45**
    IgM, coexpresión de, 163, **fig. 4-18, fig. A-13**
    superficie celular, **fig. A-13**
  funciones efectoras, **fig. 9-19**
  propiedades, **fig. 4-16**

- Inmunoglobulina E (IgE), 112, 113
  - bloqueo, tratamiento de alergias, **fig. 13-25**
  - cambio de isotipo, 560
  - características, 401
  - distribución, **fig. 9-19**
    - selectiva, **fig. 9-22**
  - estructura, 161, **fig. 4-17**
    - cadena pesada, 113, 160-161
  - funciones efectoras, **fig. 9-19**
    - activación
      - basófilos, 162
      - células cebadas, 162, **fig. 9-35**
      - células efectoras, 162
      - eosinófilos, 162
    - defensa contra parásitos, 558
    - infecciones por helmintos intestinales, 486, **fig. 11-27**
    - reacciones de hipersensibilidad de tipo I, **fig. 13-1**
    - resistencia a parasitosis, 414-415
    - tolerancia oral, 481
  - producción, 519-566
    - basófilos, 560
    - células cebadas, 560, **fig. 13-6**
    - impulsada por células T_H2, 558
    - regulación de citocinas, **fig. 9-13**
  - propiedades, **fig. 4-16**
  - receptores Fc, **fig. 9-30**
  - unida a célula, alergias, 556, 567
- Inmunoglobulina G (IgG), 112, 113
  - características, 401, **fig. 4-16**
  - distribución, **fig. 9-19, fig. 9-22**
  - estructura, 113, 161, **fig. 3-2, fig. 4-17**
    - cadena
      - ligera, 113
      - pesada, 113, 160-161
    - enlaces disulfuro, 113
  - funciones efectoras, **fig. 9-19**
    - activación del complemento, **fig. 9-28**
    - desarrollo de células B, **fig. 7-45**
    - neutralización
      - toxinas, 404-405, **fig. 9-24**
      - virus, 405-406
    - reacciones de hipersensibilidad
      - tipo II, **fig. 13-1**
      - tipo III, **fig. 13-1**
    - unión a C1q, **fig. 9-28**
  - regulación de su expresión, **fig. 4-27**
    - por citocinas, **fig. 9-13**
  - respuestas a autoantígenos, 618
  - subclases, 112, 113, 160, **fig. 4-16.** *Véase también clases específicas*
  - transporte, **fig. 9-21**
    - leche materna/calostro, 403
    - mucosas, 162
    - placentaria, 403
    - transplacentaria, 511
- Inmunoglobulina G1 (IgGl)
  - distribución, **fig. 9-19**
  - funciones, **fig. 9-19**
  - opsonización, 411
  - receptores Fc, 162, **fig. 9-30**
  - regulación de citocinas, **fig. 9-13**
- Inmunoglobulina G2 (IgG2)
  - distribución, **fig. 9-19**
  - funciones, **fig. 9-19**
  - receptores Fc, **fig. 9-30**
- Inmunoglobulina G2a (IgG2a), regulación de citocinas, **fig. 9-13**
- Inmunoglobulina G2b (IgG2b), regulación de citocinas, **fig. 9-13**
- Inmunoglobulina G3 (IgG3)
  - distribución, **fig. 9-19**
  - funciones, **fig. 9-19**
  - opsonización, 411
  - receptores Fc, 162, **fig. 9-30**
  - regulación de citocinas, **fig. 9-13**
- Inmunoglobulina G4 (IgG4)
  - distribución, **fig. 9-19**
  - funciones, **fig. 9-19**
  - receptores Fc, **fig. 9-30**
- Inmunoglobulina M (IgM), 112, 113, 400-401
  - afinidad, 400-401
  - avidez, 400-401
  - células B indiferenciadas, 160, 163, 392
  - conformaciones, **fig. 9-27**
  - control de reordenamientos de genes de Ig, **fig. 7-7**
  - desarrollo de células B, **fig. 7-45**
  - distribución, **fig. 9-19, fig. 9-22**
  - estructura, 161, **fig. 4-17**
    - cadena pesada, 113, 160-161
  - expresión, 163
    - células B B-1 (células B CD5), **fig. 2-62**
    - células B-1 (CD5 + células), 400-401
    - coexpresión con IgD, 163, **fig. 4-18, fig. A-13**
    - forma adherida a la membrana *vs.* forma secretada, 163-164, **fig. 4-19, fig. A-13**
    - poliadenilación, **fig. 4-18**
    - regulación de citocinas, **fig. 9-13**
  - funciones efectoras, **fig. 9-19**
    - activación del complemento, 400, **fig. 9-27, fig. 9-28**
    - unión a C1q, **fig. 9-28**
  - "natural", 102
  - peces cartilaginosos, 727
  - polimerización, 164, 166, **fig. 4-20**
  - propiedades, **fig. 4-16**
  - receptores Fc, **fig. 9-30**
  - respuestas a autoantígenos, 618
  - unida a la membrana, **fig. 6-5**
- Inmunoglobulina W (IgW), peces cartilaginosos, 727
- Inmunoglobulina(s), 9. *Véanse también* Anticuerpos; Célula T, receptores (TCR)
  - alotipos, **fig. 7-8**
  - células B indiferenciadas, 392
  - concentración sérica, **fig. 4-16**
  - definición, 111
  - diversidad, 143-155, **fig. A-13**
    - base genética, **fig. 4-12**
    - conversión génica, **fig. 4-26**
    - definición, 143
    - evolución, 726-727
    - generación, 153
    - hipermutación somática. *Véase* Somática, hipermutación
    - recombinación somática. *Véase* Somática, recombinación
    - teoría de diversificación somática, 143
    - teoría de línea germinal, 143
  - dominios parecidos a, 117-118
    - CD4/CD8, **fig. 3-24**
  - estructura, **fig. 1-13, fig. 3-2**
    - barril β, 117
    - cadenas
      - ligeras. *Véase* Ligeras (L), cadenas
      - pesadas. *Véase* de Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
    - láminas β, 117
    - región
      - constante. *Véase* Constante, región (inmunoglobulinas)
      - variable. *Véase* Variable (V), región (inmunoglobulinas)
    - regiones de cambio, **fig. 4-27**
    - sitios de unión a antígenos, 15
  - evolución, 725-726
    - invertebrados, 721-722
  - flexibilidad, 115-116
  - genes, cambios en el desarrollo de células B, **fig. 4-28**
  - peso molecular, **fig. 4-16**
  - pliegue de, definición, 117
  - receptores
    - poliméricos (receptor poli-Ig), **fig. 9-20**
    - de transcripción parecidos a (ILT), **fig. 2-57**
  - repertorio, 144
  - secretora. *Véase también* Inmunoglobulina A (IgA)
    - síntesis, **fig. 4-19**
    - transmembrana *vs.*, 163-164
  - segmentos génicos, 16
  - superfamilia, 118
    - acción de los linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    - evolución, 725-726
    - moléculas de adherencia, **fig. 8-7, fig. 8-17**
  - transmembrana, secretada *vs.*, 163-164
  - unidas a membrana (mIg), 143. *Véase también* Célula B, receptores (BCR)
    - células plasmáticas, **fig. 9-8**
    - síntesis, **fig. 4-19**
    - unión a antígenos específicos, **fig. 8-15**
  - vida media, **fig. 4-16**
- Inmunohistoquímica, 753
- Inmunoprecipitación, 701-702, 754-755, **fig. A1-9**
- Inmunoproteasoma, 185
- Inmunorreceptores
  - motivo de activación (basado en tirosina) de (ITAM). *Véase* ITAM
  - motivo de inhibición (basado en tirosina) de (ITIM). *Véase* ITIM
- Inmunorregulación, 34-35
  - células cebadas, 569
- Inmunosupresión. *Véanse también enfermedades/trastornos específicos*
  - drogas citotóxicas, 526
  - esplenectomía, 526
  - evasión inmunitaria. *Véase* Inmunitaria, evasión
    - de tumores, 677, **fig. 15-14**
  - infecciones oportunistas, 656
  - leucemias, 526
  - linfomas, 526
  - tuberculosis, 526
  - tumores hematopoyéticos, 526
  - virus
    - de Epstein-Barr, **fig. 12-5**
    - sarampión, 526
- Inmunosupresores, 35, 526, 656, 658-661
  - IL-2, efectos sobre la, 346

- Inmunosupresores (*cont.*)
  - trasplante, 644-645
  - tratamiento
    - alergias, 580
    - enfermedades autoinmunitarias, 665
- Inmunotoxinas, 684
- Innata, respuesta inmunitaria, 2, 39-108, **fig. 2-1.** *Véanse también componentes específicos*
  - a bacterias, **fig. 1-8**
  - características, **fig. 2-13**
  - citocinas, 421. *Véase también citocinas específicas*
  - defensas primarias, 40-53
  - *Drosophila melanogaster,* 712, 714
  - evasión, 43-44
  - evolución, 424-425, 712-720
    - complemento, 717-719
    - genética comparativa, 712-713, **fig. 16-1**
    - péptidos antimicrobianos, 713-714
    - receptores de tipo Toll, 714-717
  - fagocitos, 48-50
  - inducida temprana, **fig. 2-1**
  - inflamación, 50-52, 331
  - propio *vs* extraño, 13
  - receptores, 53-60, **fig. 2-13**
  - respuesta
    - de fase aguda de. *Véase* Aguda, fase, respuesta de
    - inmunitaria adaptativa, 421, 425-426, 711, **fig. 2-13**
  - respuestas inducidas por infecciones, 82-103
  - superficies epiteliales, 46-47
  - tolerancia, 611
- Innato
  - alergias de tipo, 577
  - linfocitos parecidos a los del sistema (ILL), 100-101. *Véanse también* Naturales, células T citolíticas (NK); *tipos específicos*
    - clases, **fig. 2-61**
- Inosina, deshidrogenasa de monofosfato de, 658
- Inositol, trifosfato de, vías de señalización, **fig. 6-17**
  - células T, 233, **fig. 6-18**
- Insectos, mordeduras o picaduras/venenos, **fig. 2-2**
- Insensibilización, 671-672
  - tratamiento de alergias, 581, **fig. 13-25**
- Insulina
  - autoanticuerpos, 611
  - diabetes mellitus dependiente. *Véase* Diabetes mellitus tipo 1
- Integrina α_4:β_1
  - circulación de linfocitos en el MALT, 468, **fig. 11-11, fig. 11-12**
  - desarrollo de células B, 395-396
  - unión a natalizumab, 666, **fig. 15-8**
- Integrina α_4:β_2, extravasación de leucocitos, 516
- Integrina α_4:β_7 (molécula 1 relacionada con la *lamina propria*)
  - activación de células B, 470
  - células T de mucosas, 468, 472
  - unión a natalizumab, 666
- Integrina α_E:β_7, linfocitos intraepiteliales, 473
- Integrina α_M:β_2. *Véase* cD1lb:CD18 (integrina α_M:β_2 Mac-1)
- Integrina(s), 88, **fig. 2-47.** *Véanse también tipos específicos*
  - adherencia de fagocitos al endotelio, **fig. 2-48**
  - características, **fig. 2-47**
  - deficiencia hereditaria, 88
  - estructura, 328
    - cadenas α, 328
    - cadena β_2, 328
  - interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
    - células T, **fig. 8-6**
    - direccionalidad, 326-327
    - extravasación/diapédesis, 90, 326-327,-516, **fig. 2-49, fig. 8-4**
  - terapia de enfermedades autoinmunitarias, **fig. 15-11**
  - unión a natalizumab, 666, **fig. 15-8**
- Interdigitadas, células dendríticas, 300, 302
- Interferón, células productoras de (IPC). *Véanse también células específicas*
  - definición, 339
- Interferón-α (IFN-α), 94-95
  - acciones antivíricas, 94, **fig. 2-54, fig. 2-55**
  - activación de linfocitos NK, 95-96, **fig. 2-55**
  - células dendríticas plasmacitoides, **fig. 8-11**
  - producción de células dendríticas, 338
  - ratones con supresión génica de, inmunoevasión tumoral, 674-675
  - respuesta inmunitaria primaria, **fig. 2-55**
  - transcripción génica, 198-199
- Interferón-β (IFN-β), 94-95
  - acciones antivíricas, 94, **fig. 2-54, fig. 2-55**
  - activación de linfocitos NK, 95-96, **fig. 2-55**
  - células dendríticas plasmacitoides, **fig. 8-11**
  - respuesta inmunitaria primaria, **fig. 2-55**
  - transcripción génica, 198-199
- Interferón-γ (IFN-γ), 94-95
  - defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  - deficiencia, 522-523
  - enfermedad
    - celiaca, 578
    - inflamatoria intestinal, 485
  - funciones efectoras
    - activación de macrófagos, 369, 370, **fig. 8-41**
    - aumento de procesamiento de antígenos, 185-186
    - cambio de isotipo, 393, **fig. 9-13**
    - desarrollo
      - células T, **fig. 7-46**
      - células T_H1, 352, 559
      - células T_H2, 429, **fig. 10-7**
    - diferenciación
      - células T CD4, **fig. 10-5**
      - de T_H1/T_H2, 352-353, 431-432, **fig. 10-8**
    - expresión
      - HLA-DM, 194
      - MHC, 137
    - hipersensibilidad por contacto, 587, **fig. 13-31**
    - muerte de bacterias intracelulares, **fig. 8-43**
    - preparación en alergias, 432
    - reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-27, fig. 13-30**
  - hipótesis de la contrarregulación, 564
  - infección por VIH, **fig. 12-22**
  - ratones con supresión génica de, inmunoevasión tumoral, 674-675
  - receptor, 362, **fig. 8-41**
  - síntesis
    - células dendríticas, 338
    - células T
      - CD4, 360
      - CD8, 199, 360, 368, 369, 370
      - efectoras, **fig. 10-22**
      - indiferenciadas, **fig. 10-22**
      - memoria, **fig. 10-22**
      - mucosas, 472
      - NK, 102, 431
    - células T_H1, 199, 352, 360, 369, 371
    - linfocitos citolíticos naturales, 199
    - regulación, 360
  - transcripción génica, 198-199
- Interferón(es), 94-95, 361
  - células dendríticas plasmacitoides, 338-339
  - estimulación de proteasomas, 184
  - expresión
    - DNA bicatenario, 94, **fig. 2-53**
    - MDA-5, 94
    - RIG-I, 94
  - formación de granulomas, **fig. 8-44**
  - inducción
    - cadena α del MHC de clase I, 198-199
    - gen de microglobulina β_2, 198-199
  - receptor, 94
  - regulación de moléculas del MHC de clase II, 198-199
  - terapia de enfermedades autoinmunitarias, **fig. 15-11**
- Interleucina, receptor de, deficiencia de cinasa relacionada, 57
- Interleucina-1 (IL-1), 83
  - antagonista, terapia de enfermedades autoinmunitarias, **fig. 15-11**
  - cinasa relacionada con receptor de, **fig. 16-3**
  - funciones efectoras, **fig. 2-44, fig. 2-51**
  - producción, **fig. 2-21**
  - rechazo crónico de injertos, 644
  - respuesta de fase aguda, 92
  - tratamiento de artritis reumatoide, 665
- Interleucina-2 (IL-2)
  - adyuvante, 695
  - defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  - efectos
    - ciclosporina A/tacrolimús, 658
    - rapamicina, 661
    - sustancia inmunosupresora, 346
  - expresión
    - factor de transcripción AP-1, 238, **fig. 6-23**
    - factor de transcripción NFκB, 238, **fig. 6-23**
    - NFAT, 238, **fig. 6-23**
  - funciones efectoras, **fig. 8-34**
    - activación de células T, 278-279, **fig. 8-21, fig. 8-25**
      - CD8, 352
    - desarrollo de células T, 345
    - equilibrio de células T_H1 y células T_H2, 431-432, **fig. 10-8**
  - síntesis
    - CD28, 345-346
    - células T, 345-346, 352, **fig. 8-21**
      - CD4, 360
    - células T_H1, 352, **fig. 8-43**
    - estabilización de mRNA, 346
    - factor nuclear de células T activadas, 345-346
    - NFκB, 345-346
    - regulación, 360

  - terapia antirretrovírica muy activa, coadministración, 542
- Interleucina-2, receptor (CD25)
    - afinidad
      - alta, **fig. 8-21**
      - moderada, **fig. 8-21**
    - células CD8 de memoria, 451
    - defectos de cadena γ, **fig. 12-14**. *Véase también* X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma (SCID ligada al cromosoma X)
    - deficiencia, 627-628
    - desarrollo de células T, 278, 279, **fig. 7-20, fig. 7-24, fig. 7-46**
    - estructura, 362, **fig. 8-20**
    - mutaciones, 517-518
    - síntesis
      - células T
        - activadas, **fig. 8-21**
        - efectoras, 345, **fig. 10-22**
        - indiferenciadas, **fig. 10-22**
        - memoria, **fig. 10-22**
      - desarrollo de células B, **fig. 7-6**
- Interleucina-3 (IL-3)
  - características, 362
  - defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  - funciones efectoras, **fig. 8-34**
    - desarrollo de basófilos, 571
    - estimulación de médula ósea, 360
    - reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-27**
    - reclutamiento
      - fagocitos, 372
      - macrófagos, **fig. 8-43**
  - infecciones intestinales por helmintos, 486, **fig. 11-27**
  - receptor, 362
  - síntesis
    - células cebadas, **fig. 13-12**
    - eosinófilos, **fig. 13-13**
- Interleucina-4 (IL-4)
  - características, 362
  - dermatitis atópica, 577
  - efectos de la rapamicina, 661
  - funciones efectoras, **fig. 8-34**
    - activación
      - células B, **fig. 9-3**
      - cinasas de Janus, 560
    - cambio de isotipo, 393, 560, **fig. 9-12, fig. 9-13**
    - desarrollo
      - células T, **fig. 7-46**
      - células T_H2, 353-354, 429, 559
    - diferenciación de células T CD4, **fig. 10-5**
    - inflamación, 51
  - genes, susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
  - infecciones por helmintos intestinales, 486
  - inhibidores, tratamiento de alergias, 582
  - receptor
    - estructura, 362
    - mutaciones, 517-518
    - susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
  - síntesis
    - basófilos, 560, 571
    - células cebadas, 429, 560, 568, **fig. 13-6, fig. 13-12**
    - células T
      - auxiliares, **fig. 9-6**
      - CD4, 360
      - citolíticas naturales, 102
      - NK, 429, 431
    - células T_H2, 352, 360, 393, 559-560
    - eosinófilos, 560
    - regulación, 360
  - tolerancia fetal, 648
- Interleucina-5 (IL-5)
  - características, 362
  - funciones efectoras, **fig. 8-34**
    - cambio de isotipo, **fig. 9-13**
    - células B, **fig. 9-3**
    - células B-1, **fig. 2-62**
    - células T_H2, 559
    - desarrollo de basófilos, 571
    - estimulación
      - eosinófilos, 360
      - médula ósea, 360
  - infecciones por helmintos intestinales, 486, **fig. 11-27**
  - inhibidores, tratamiento de alergias, 582
  - receptor, 362
  - secreción de células T en mucosas, 472
  - síntesis
    - células cebadas, **fig. 13-12**
    - células T_H2, 360, 393, 559, 560
    - eosinófilos, **fig. 13-13**
- Interleucina-6 (IL-6), 83
  - coadministración de terapia antirretrovírica muy activa, 542
  - efectos de la rapamicina, 661
  - funciones efectoras, **fig. 2-44, fig. 2-51**
    - células B, **fig. 9-3**
    - desarrollo
      - células plasmáticas, 388
      - células T_H17, 354
    - hipersensibilidad por contacto, 587
  - inducción de células T_H17, 430
  - respuesta de fase aguda, 92, **fig. 2-52**
  - síntesis, **fig. 2-21**
    - células T_H17, 426
    - IL-17, 426
- Interleucina-7 (IL-7)
  - defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  - desarrollo de células B, **fig. 7-3**
  - homeostasis de célula T, 307
  - receptor
    - defectos de cadena α, 518
    - desarrollo de células B, 260-261, **fig. 7-6, fig. 7-45**
    - estructura, 362
    - mutaciones, 517-518, **fig. 12-14**
    - subunidad α (CD127), 447-448, **fig. 10-23**
  - supervivencia de célula T de memoria, 449, **fig. 10-24**
- Interleucina-8 (IL-8). *Véase* CXCL8 (interleucina-8)
- Interleucina-9 (IL-9)
  - asma alérgica, 575
  - funciones efectoras, células T_H2, 559
  - infecciones por helmintos intestinales, 486, **fig. 11-27**
  - receptor
    - estructura, 362
    - mutaciones, 517-518
  - síntesis, células T_H2, 360, 559
- Interleucina-10 (IL-10)
  - defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  - funciones efectoras, **fig. 8-34**
    - células T, **fig. 7-46**
      - citolíticas naturales, 102
    - células T_H1, **fig. 10-7**
    - células T_H2, 559
    - supresión de célula T, 355-356
    - tolerancia fetal, 648
  - hipótesis de la contrarregulación, 564
  - infección por VIH, **fig. 12-22**
  - ratones con supresión génica de, enfermedad intestinal inflamatoria, 485
  - síntesis
    - células dendríticas, 429
      - de mucosas, 489
    - células T
      - mucosas, 472
      - reguladoras, 354, 355
    - células T_H2, 360, 559, **fig. 10-7**
- Interleucina-12 (IL-12), 83
  - deficiencia, 522-523
  - eccema, 576-577
  - enfermedad intestinal inflamatoria, 485
  - estructura, **fig. 10-11**
  - funciones efectoras, **fig. 2-44**
    - activación de linfocitos NK, 96
    - desarrollo de células T_H2, 429
    - diferenciación
      - células T_H1, 559, 560, **fig. 10-12**
      - T_H1/T_H2, 352-353, 428-429, 434, **fig. 10-5**
    - inducción de tolerancia en mucosas, **fig. 11-24**
    - infecciones víricas, **fig. 2-55**
    - regulación de células T_H1, 435, **fig. 10-12**
    - respuesta inmunitaria primaria, **fig. 2-55**
  - síntesis, **fig. 2-21**
    - células dendríticas, 429
      - plasmacitoides, 339
    - estimulación por *Mycobacterium*, 522-523
    - macrófagos, 480
  - sistema inmunitario de mucosas, 480
- Interleucina-13 (IL-13)
  - asma alérgica, 575
  - características, 362
  - dermatitis atópica, 577
  - funciones efectoras
    - cambio de isotipo, 560
    - células T_H2, 559, 560
  - infecciones por helmintos intestinales, 486, 487, **fig. 11-27**
  - inhibidores, tratamiento de alergias, 582
  - síntesis
    - basófilos, 571
    - células cebadas, 568, **fig. 13-12**
    - células T_H2, 360, 559, 560
- Interleucina-15 (IL-15)
  - desarrollo de células T, 255, 279
  - estructura de receptor, 362
  - receptor de, mutaciones, 517-518
  - supervivencia de célula T de memoria, 449, **fig. 10-24**

Interleucina-17 (IL-17)
  funciones efectoras, 426
    síntesis
      CXCL2, 426
      CXCL8, 426
      G-CSF, 426
      GM-CSF, 426
      IL-6, 426
  hipersensibilidad por contacto, 587, **fig. 13-31**
  síntesis, células T_H17, 354, 426
Interleucina-18 (IL-18)
  deficiencia, dermatitis atópica, 577, **fig. 13-19**
  eccema, 576-577
  sistema inmunitario de mucosas, 480
Interleucina-22 (IL-22), síntesis por células T_H17, 426-427
Interleucina-23 (IL-23)
  enfermedad intestinal inflamatoria, 485
  estructura, **fig. 10-11**
  funciones efectoras
    regulación de T_H17, 434
    señalización STAT, 434-435
Interleucina(s) (IL), 83. *Véanse también tipos específicos*
  defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  definición, 359
Intestino, tejido linfoide relacionado con el (GALT), 20-22, 300, 462-464, **fig. 11-4**
    captación de antígeno, 464-466, **fig. 11-8.** *Véase también* Peyer, placas de
      quimiocinas, 465
      transcitosis, 464
    células dendríticas. *Véase* Dendríticas, células
    desarrollo, 464
    epitelio
      células T CD8, 366, **fig. 11-10**
      linfocitos efectores, 466, **fig. 11-10**
    folículos linfoides solitarios, 462, 463-464
    lamina propria, **fig. 11-4**
      células
        cebadas, 366, **fig. 11-10**
        plasmáticas, 366, **fig. 11-10**
      células T CD4, 366, **fig. 11-10**
      células T CD8, 366, **fig. 11-10**
      eosinófilos, 366
      linfocitos, **fig. 11-4**
        efectores, 466, **fig. 11-10**
      macrófagos, 366, **fig. 11-10**
    linfocitos intraepiteliales. *Véase* Intraepiteliales, linfocitos (IEL)
    placas de Peyer. *Véase* Peyer, placas de
Intracelular
  calcio. *Véase* Calcio intracelular
  citocina, coloración, caracterización de linfocitos, 763, 764, **fig. A-31**
Intracelular, molécula de adherencia 1 (ICAM-1: CD54), 88
    acción de los linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    adherencia de fagocitos al endotelio, **fig. 2-48**
    células dendríticas convencionales, **fig. 8-11**
    interacciones con células T, **fig. 8-6**
      activación, 328-329, **fig. 8-17, fig. 8-18, fig. 10-9**
      células T indiferenciadas, 330, **fig. 8-8**
      función de células T efectoras, **fig. 8-30**
      interacciones con células B, **fig. 9-6**
    interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
      extravasación, 89-90, **fig. 2-49**
    síntesis por células endoteliales, 443
Intracelular, molécula de adherencia 2 (ICAM-2: CD102), 81-82
    acción de los linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    activación de células T, 328-329
    adherencia de fagocitos al endotelio, **fig. 2-48**
    células dendríticas convencionales, **fig. 8-11**
    células T indiferenciadas, 330, **fig. 8-17**
    interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
Intracelular, molécula de adherencia 3 (ICAM-3: CD50)
    activación de células T, 328-329
      indiferenciadas, **fig. 8-17**
    interacciones
      entre APC y célula T, 343
      con leucocitos, **fig. 8-7**
    unión a DC-SIGN, 343
Intracelular(es), molécula(s) de adherencia (ICAM), 88
    activación de células T, 328-329
    expresión de células endoteliales, 425
    unión a LFA-1, 343-344
Intracelulares, agentes patógenos, 183. *Véanse también agentes patógenos específicos*
    bacterias. *Véase* Bacterias
    citosólicos, **fig. 5-2**
    control de células T, **fig. 1-27**
    diseminación, 423-424
    fases de respuesta inmunitaria, **fig. 10-28**
    linfocitos NK y, 95-96
    presentación de antígenos, **fig. 5-2**
    respuesta inmunitaria, 371-372, **fig. 1-25.** *Véanse también sistemas específicos*
    respuestas
      granulomatosas, **fig. 8-44**
      mediadas por células T_H1, **fig. 8-43**
    vesicular, **fig. 5-2**
Intracelulares, antígenos, autoinmunidad, 604
Intracelulares, vesículas, presentación de antígenos por moléculas del MHC de clase II, 33, **fig. 1-31**
Intradérmica (i.d.), inyección, 738
Intraepiteliales, linfocitos (IEL), 473-475, **fig. 11-4, fig. 11-16**
    CCR9, 473
    CD8+, 473
    expresión
      MIC-A, 475
      MIC-B, 475
      NKG2D, 475
    funciones, **fig. 11-17**
    integrina αE:β7, 473
    TCR, 473
    tipo α, 474
    tipo β, 474-475
      selección de agonista, 475
Intramuscular (i.m.), inyección, 738
Intranasal (i.n.), administración, 738
Intratímicas, células dendríticas, timo, 275
Intravenosa (i.v.) inyección, 738
Invariable, cadena (Ii), 192-193
    división, 193, **fig. 5-9**
    epitelio cortical del timo, 294
    ubicación cromosómica, 197
    unión a
      calnexina, 192
      hendidura de péptido, 192
Invariables
  proteínas accesorias, TCR, **fig. 6-10**
  proteínas de señalización
    BCR, vías de señalización, 228
    señalización de células B. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
“Inversa”, inmunogenética, 757-758, **fig. A-23**
    desarrollo de vacunas, 696-697, **fig. 15-31**
    Leishmania, 697
    paludismo, 696-697, **fig. 15-31**
Inversa, transcriptasa
    inhibidores de, infección por VIH, 540, **fig. 12-29**
    reacción en cadena de polimerasa de (RT-PCR), citocinas, 771-772
    VIH. *Véase* VIH
Invertebrados, fagocitos, 48-50
IP-10. *Véase* CXCL10 (IP-10)
IP-9 (CXCL11). *Véase* CXCL11 (IP-9)
IPEX (disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía, ligado al cromosoma X, síndrome de), 627, **fig. 14-30**
Ir, genes. *Véase* MHC (complejo principal de histocompatibilidad)
IRAK, **fig. 16-3**
  señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-35**
IRF-3, señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-36**
Isoeléctrico, enfoque (IEF), heterogeneidad de anticuerpo, 749
Isotípica, exclusión, desarrollo de células B, 267-268
Isotipo, cambio de, 167, 171-175, **fig. 4-21**
    acciones de célula T_H1, 393
    BAFF, 393
    células B de memoria, 444
    centros germinales, 389
    citocinas, 392-394, **fig. 9-13**
      factor de crecimiento transformador β, 393, 470
      IL, 393
      IL-4, 393, 560
      IL-13, 560
      interferón-γ, 393
      mecanismo de la acción, 393-394
    definición, 147, 160, 172
    desaminasa de citidina inducida por activación, 174, 392-393
      deficiencia, 174
    estimulación de antígeno, 172-173
    genética, **fig. 4-27**
    IgE, 560
    lazos R, 174
    ligando CD40, 392-394
      deficiencia, 392-393
    mecanismo, 174, **fig. 9-12**
    mecanismo de acción, **fig. 4-24**
    recombinación V(D)J *vs.*, 174-175
    variación, debida a, **fig. A-13**
Isotipos, 28, 112, 113. *Véanse también isotipos específicos*
  definición, 160

  distribución, **fig. 9-19**
    selectiva, **fig. 9-22**
  distribución/función, 400-409
  especificidad de receptor Fc, 410-411, **fig. 9-30**
  estructura, **fig. 4-17**
  formación de polímero, **fig. 4-20**
  funciones efectoras, 162, **fig. 9-19**
  persistencia en el plasma, 740
  propiedades, **fig. 4-16**
  proteínas de transporte, 402-404
  respuesta inmunitaria secundaria, **fig. 10-18**
Isquemia-perfusión, lesión por, rechazo crónico de injerto, 644
ITAM
  activación de Syk/ZAP-70, **fig. 6-16, fig. 6-24**
  células B. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
  células T. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
  estructura, 228
  neutrófilos, 240
  NKG2D, 100
  receptores
    activadores de NK, **fig. 6-27**
    Fc, 240, **fig. 6-27**
    víricos, 240
    virus de Epstein-Barr, 240
ITIM, 242-244
  CD22, 244
  células B. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
  células T. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
  CTLA-4 (CD152), 242
  definición, 242
  estructura, 242
  linfocitos citolíticos naturales, 244
  mutaciones, 631
  PD-1 (muerte celular programada 1), 243
  receptores Fc, 411
    FcγRIIB-1γRIIB-1, 243-244
  reclutamiento
    de SHIP, 242
    de SHP, 242
  señalización
    atenuador de células B y de células T, 243
    CTLA-4, 243
Itk, cinasa de, 234
Itk. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
Izquierda, vena subclavia, **fig.1.7**
IκB, cinasa de (IKK), activación de factor de transcripción NFκB, 238, **fig. 6-22**
IκB, señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-36, fig. 16-3**

J

J (de unión), segmentos génicos
    definición, 145
    inmunoglobulinas
      cadena ligera, **fig. 4-2**
      cadena pesada, 153, **fig. 4-2**
        adiciones de nucleótidos N, 154
        D (diversidad) unión de segmentos génicos de, 146, 154
      control de reordenamiento, **fig. 4-5**
      número de copias, **fig. 4-3**
      organización genómica, **fig. 4-4**
      unión de segmentos génicos V, recombinación somática, 145
    TCR, **fig. 4-9, fig. 4-12**
      cadena α, 156, 158, **fig. 4-11, fig. 4-12**
      cadena β, 156, **fig. 4-11, fig. 4-12**
      cadena δ, **fig. 4-11**
      cadena γ, **fig. 4-11**
J, cadena, 164, 166, 402, **fig. 4-20, fig. 9-20**
JAK/STAT, vía de señalización, 95, 245-246, **fig. 6-30.** *Véase también STAT específicos*
  citocinas, 362, **fig. 6-30**
  desarrollo
    células T_H1, 353
    células T_H2, 560
  IL-23, 434-435
  STAT6, 560
Janus, cinasas de (JAK)
  acción de interferón, 94-95
  activación
    IL-4, 560
    STAT6, 560
  defectos génicos, **fig. 12-14**
  definición, 245
  vías de señalización, **fig. 6-30**
    de citocina, **fig. 6-30**
Jenner, Edward, 1, 687-688, **fig. 1-1**
Jnk
  cascada de cinasa de MAP, **fig. 6-20**
  señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-35**
Jurkat, línea celular, 762
Juvenil, artritis crónica, 665

K

κ, cadenas ligeras, 113. *Véase también* Ligeras (L), cadenas
  reordenamientos génicos, **fig. 7-9, fig. 7-11**
  segmentos génicos, 147, 153, **fig. 4-12**
    número, 153, **fig. 4-3**
    organización genómica, **fig. 4-4**
Kaposi, sarcoma de, herpesvirus del (KSHV/HHV8)
  receptores de ITAM, 240
  sida, 540
KCASP1Tg, ratones, dermatitis atópica, 577, **fig. 13-19**
KIR-2D, 98
KIR-3D, 98
KIR3DS1, infección por VIH, **fig. 12-22**
Kit (c-Kit:CD117)
  desarrollo de células B, **fig. 7-6**
    células de linaje B tempranas, **fig. 7-3**
  desarrollo de células T, 278-279
  vías de señalización, 220
Kitasato, Shibasaburo, 1-2
Klebsiella pneumoniae, células T_H17, 427
Koch, Robert, 1
Kohler, Georges, 750
Ku (Ku70:Ku80), **fig. 4-7**
  deficiencia, cambio de isotipo, 152, 174
  recombinación V(D)J, 150
Kupffer, células de, 340

L

Lactoferrina, producción de fagocitos, **fig. 2-6**
λ, cadenas ligeras, 113. *Véase también* Ligeras (L), cadenas
  desarrollo de células B, **fig. 7-9, fig. 7-11**
    organización genómica, **fig. 4-4**
      J_λ, 153
      números, 153, **fig. 4-3**
      V_λ, 153
    segmentos génicos, 147, 153, **fig. 4-12**
λ5, desarrollo de células B, **fig. 7-7, fig. 7-10, fig. 7-45**
Lamina propria
  células T CD4, 366
  tejido linfoide relacionado con el intestino. *Véase* Intestino, tejido linfoide relacionado con el (GALT)
Landsteiner, Karl, 736-737
Langerhans, células de, **fig. 8-13**
    gránulos de Birkbeck, 335
    inducción mediada por LPS, **fig. 2-22**
    presentación de antígeno, 335-336
    receptores Fc, **fig. 9-30**
Largo plazo, pacientes que no progresan a, aparición de sida, 530
LAT (ligador para la activación de células T)
  activación
    TCR, vías de señalización, 233, **fig. 6-16**
    ZAP-70, 233, **fig. 6-16**
  vías de señalización de célula T, 233, **fig. 6-16, fig. 6-18**
Latencia, 501-502
  citomegalovirus, 424
  infecciones, 424
  Mycobacterium tuberculosis, 424
  sida, 424
LCA. *Véase* CD45 (antígeno común de leucocito:LCA)
Lck, tirosincinasa de
    activación de ZAP-70, 233
    desarrollo de células T, 285, 292-293, **fig. 7-25, fig. 7-46**
    ITAM, **fig. 6-24**
    relación con CD4, 134
    relación con CD8, 134
    TCR, vías de señalización, 231, **fig. 6-12, fig. 6-18**
Lectinas
  interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
  tipo C, 96, **fig. 2-56**
Leishmania
  vacunas
    IL-2 adyuvante, 695
    infecciones crónicas, 700
    inmunogenética “inversa”, 697
  vesículas endocíticas, 190
Leishmaniasis
  actividad de los linfocitos citolíticos naturales, 95-96
  células T reguladoras, 506
  células T_H1, 428, **fig. 10-12**
  equilibrio de T_H1/T_H2, 701, **fig. 15-34**
  producción de células T_H2, 431
Lepra, 505-506. *Véase también Mycobacterium leprae*
  lepromatosa. *Véase* Lepromatosa, lepra
  vacunas, infecciones crónicas, 700
Lepromatosa, lepra, 505-506
    anergia, 505-506
    equilibrio de células T_H1/T_H2, 431-432, **fig. 10-8**
Leucemias. *Véanse también tipos específicos*
  características celulares, **fig. 7-41**

- Leucemias (*cont.*)
  - células pre-B, 309-310
  - definición, 308
  - inmunosupresión, 526
  - monoclonalidad, **fig. 7-43**
- Leucocidina, **fig. 9-23**
- Leucocito, antígeno común (LCA). *Véase* CD45 (antígeno común de leucocito:LCA)
- Leucocito, complejo de receptor de (LRC), 98, **fig. 2-57**
- Leucocito(s)
  - diapédesis, 90, **fig. 2-49**
  - extravasación. *Véase* Extravasación
  - interacciones, superfamilia de inmunoglobulinas, **fig. 8-7**
  - orígenes, 5
  - reclutamiento, 88, **fig. 2-49**
    - moléculas de adherencia, 87-88
    - quimiocinas, 85-86, **fig. 2-46**
  - "rodamiento", 89-90, **fig. 2-49**
- Leucocitos, deficiencia de adherencia (LAD), 50, 88, 516, **fig. 12-13**
- Leucocitosis, definición, 94
- Leucopenia, drogas citotóxicas y, 657
- Leucosialina (CD43), desarrollo de células B, **fig. 7-6**
- Leucotrieno B4, 90
  - enfermedad autoinmunitaria, 619
- Leucotrieno C4, 414
- Leucotrieno(s), 52. *Véanse también tipos específicos*
  - efectos, 569
  - reacciones alérgicas de fase tardía, 572
  - síntesis
    - células cebadas, 568, **fig. 13-12**
    - eosinófilos, 569, **fig. 13-13**
- Leupeptina, péptido inducido por (fragmento LIP), **fig. 5-9**
- LFA-1. *Véase* Linfocito, antígeno 1 relacionado con la función de (LFA-1)
- LFA-2. *Véase* CD2 (LFA-2)
- LICOS, interacciones entre APC y célula T, 329, 346
- Ligeras (L), cadenas, 15-16, 113, **fig. 3-1, fig. 3-2.** *Véanse también* Constante, región (inmunoglobulinas), cadena ligera (C_L); κ, cadenas ligeras; λ, cadenas ligeras; Variable, región (inmunoglobulinas), cadena ligera (V_L)
    - desarrollo de células B, 267-268, **fig. 7-6, fig. 7-45**
    - estructura, 113-114
      - de IgG, 113
    - exclusión alélica, 267
    - genes
      - construcción, **fig. 4-2**
      - organización genómica, **fig. 4-4, fig. 4-12**
      - reordenamientos. *Véase* Génicos, reordenamientos, inmunoglobulinas
    - recombinación V(D)J, cadenas pesadas *vs.*, 149-150
    - sustitutas, **fig. 7-7, fig. 7-10**
- LIGHT, **fig. 7-37**
- Limitante, análisis de dilución
    - caracterización de linfocitos, 762, 763, **fig. A-29**
    - compatibilidad en cuanto al MHC, 646
    - distribución de Poisson, 763
- Lineales, epítopos, 120
- Linfa, 5, 19
  - circulación, **fig. 1-7, fig. 1-18**
    - activación de células cebadas, 414
  - función, **fig. 1-7, fig. 1-18**
- Linfático, sistema, 2, 5, 19, **fig. 1-18**
    - diseminación de infecciones, **fig. 10-2**
- Linfáticos, ganglios, 9, 19
    - desarrollo
      - citocinas, **fig. 7-37**
      - HVEM, 301
      - linfotoxinas, 301
      - LT-β (LT-α2β1), 301
      - quimiocinas, **fig. 7-38**
    - distribución de células
      - APC, **fig. 8-10**
      - células de Langerhans, **fig. 8-15**
    - entrada celular, **fig. 8-4**
    - estructura, 299-300, **fig. 1-18, fig. 9-9**
      - áreas paracorticales, 19, **fig. 1,18**
      - centros germinales, **fig. 9-9**
      - cordones medulares. *Véase* Medulares, cordones
      - corteza/médula, **fig. 1-18**
      - folículos. *Véase* Linfoides, folículos
      - vénulas endoteliales altas, 300, **fig. 9-9**
      - zonas de células T, 19
    - linfocitos
      - direccionalidad, 302-303
      - interacción con antígenos, 19-20, **fig. 1-23**
      - purificación, 758-759
    - macrófagos, 331-332
    - producción de anticuerpos, **fig. 10-15**
- Linfáticos, vasos, 19, **fig. 1-7, fig. 1-18**
    - aferentes, 19
    - eferentes, **fig. 1-18, fig. 9-9**
- Linfoblastos, 25, **fig. 1-23**
  - activación, 25-26, **fig. 1-23**
  - células T_H1, **fig. 8-27**
  - desarrollo de células B, **fig. 7-45**
- Linfocinas. *Véase* Citocina(s)
- Linfocito
  - células parecidas a, de agnatos, 723
  - placa de Peyer, molécula de adherencia (LPAM-1), **fig. 8-6**
- Linfocito, antígeno 1 relacionado con la función de (LFA-1), 87-88
    - acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    - células dendríticas convencionales, **fig. 8-11**
    - células T
      - CD4, **fig. 8-26**
      - indiferenciadas, 330, **fig. 8-8**
    - extravasación/diapédesis de linfocitos, **fig. 8-4**
    - interacciones con células T, 328, **fig. 8-6**
      - cambio conformacional, 343-344
      - células T
        - citotóxicas maduras, 340
        - indiferenciadas, **fig. 8-17**
      - direccionalidad, **fig. 10-9**
      - interacciones
        - célula diana, **fig. 8-30, fig. 8-31**
        - células B, **fig. 9-6**
    - interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
      - extravasación, 89-90, **fig. 2-49**
    - unión a CD2 (LFA-2), 357
    - unión a ICAM, **fig. 2-48**
      - interacciones entre APC y célula T, 343-344
- "Linfocito-trópico", VIH, 531
- Linfocito(s), 2. *Véanse también tipos específicos*
  - activación, 23, 25, **fig. 1-11, fig. 1-23**
    - estructura, **fig. 1-23**
    - respuesta inflamatoria, **fig. 1-8**
    - selección clonal y, 14, **fig. 1-11**
    - señales requeridas, **fig. 1-21**
  - aislamiento, 758-762. *Véanse también métodos específicos*
    - citometría de flujo, 759-761, **fig. A-26**
    - gradientes de Ficoll-Hypaque^{TM}, 758-759, **fig. A-24**
    - partículas magnéticas cubiertas de anticuerpos, 761, **fig. A-27**
    - tejidos que no son sangre, 758-759
    - tomar una vista panorámica, 758
  - aspecto/estructura, **fig. 1-6**
  - atenuador de linfocitos B y linfocitos T, 243
  - caracterización, 762-772
    - biosensores, 767-769, **fig. A-35**
    - captación de citocinas, 765, **fig. A-32**
    - citometría de flujo, 763
    - cultivo de dilución límite, 762, 763, **fig. A-29**
    - espectrotipificación, 766-767, **fig. A-34**
    - tetrámeros de MHC:péptido, 765-766, **fig. A-33**
    - tinción de citocina intracelular, 763, 764, **fig. A-31**
    - valoración ELISPOT, 763-764, **fig. A-30**
    - valoraciones de proliferación, 769-770, 775. **fig. A-36, fig. A-37, fig. A-39**
  - circulación, 300, **fig. 1-7, fig. 1-17**
    - sistema inmunitario de mucosas. *Véase* Mucosas, sistema inmunitario
  - desarrollo. *Véase* Linfocito(s), desarrollo
  - direccionalidad
    - moléculas de adherencia celular. *Véanse moléculas específicas*
    - quimiocinas, 300
  - distribución
    - bazo, **fig. 1-19**
    - ganglios linfáticos, 19; **fig. 1-18**
    - placas de Peyer, 20-21
    - sangre periférica, **fig. A-25**
    - tejido linfoide periférico, 299-308
  - específicos de antígeno, 8-9
  - extravasación/diapédesis, 326-327, **fig. 8-4**
    - CCL21 (quimiocina de tejido linfoide secundario:SLC), **fig. 8-4**
    - CXCL13 (receptor de linfocito B:BLC:MCP-4), **fig. 8-4**
    - integrinas, 326-327, **fig. 8-4**
    - LFA-1, **fig. 8-4**
    - L-selectina (CD62L), 327, **fig. 8-4**
    - quimiocinas, **fig. 8-4**
    - selectinas, **fig. 8-4**
  - GALT de *lamina propria*, **fig. 11-4**
  - generación de células efectoras, 8-9, 23-27, **fig. 1-23**
  - indiferenciados, 8. *Véase también* Linfocito(s), pequeño
    - proliferación, 25-26
  - pequeño, **fig. 1-6, fig. 1-23.** *Véase también* Linfocito(s), indiferenciados
    - activación, **fig. 1-23**
    - agrandamiento en el momento de la activación, 26, **fig. 1-23**

    - proliferación, 26
  - proliferación, 23-27, **fig. 1-23**
  - quimioatrayentes, 84-86, **fig. 2-46**
  - reactivos contra antígenos propios, 15
    - autotolerancia, 603-605
  - receptores de antígenos, 3, 5, 23, 143, 229-230
    - diversidad
      - combinacional, 16-17
      - de unión, 16-17
    - especificidad, 229
    - generación de diversidad, 16-17
    - números formados, 17
    - reordenamientos de segmentos génicos, 16-17
    - tirosincinasa, 229
  - rodamiento, **fig. 8-4**
  - selección clonal, 14, **fig. 1-11**
  - señales de supervivencia, 18
  - subconjuntos menores, 100-102
  - supervivencia, mecanismos, **fig. 6-33**
  - tumores, 308-313
    - análisis génico basado en micromatrices, 310-311
    - translocaciones cromosómicas, 312
- Linfocito(s), desarrollo, 9-10, 257-320. *Véase también* Linfopoyesis
    - especificidad de antígeno, 258
    - origen, 9, **fig. 1-7**
    - progenitores, 9, **fig. 1-3**
    - regulación, 18
    - supervivencia/maduración, 299-308
      - tejido linfoide periférico. *Véase* Periférico, tejido linfoide (secundario)
- Linfoides
  - folículos, 19, **fig. 1-18, fig. 9-9**
    - bazo, **fig. 1-19**
    - células B, 19
    - centros germinales. *Véase* Germinales, centros
    - elección primaria, 388, **fig. 9-9, fig. 10-14**
    - ganglios linfáticos, **fig. 9-9**
    - retención de antígeno, 437
    - secundario, **fig. 1-18, fig. 9-9**
  - progenitores, acciones ordinarias, 260, **fig. 1-3, fig. 1-11, fig. 7-2**
  - tejidos. *Véanse también tejidos/órganos específicos*
    - células T indiferenciadas
      - circulación, 325-326, 329-331
      - direccionalidad, 325-328, 329-330, **fig. 8-3**
    - central (primario), 9-10
    - distribución en el cuerpo, **fig. 1-7**
    - entrega de antígeno, 325-326
    - funciones, 19
    - periférico. *Véase* Periférico, tejido linfoide (secundario)
    - relacionado
      - con bronquios, 22
      - con mucosas, 20
    - secundario. *Véase* Periférico, tejido linfoide (secundario)
- Linfomas. *Véanse también tipos específicos*
  - antígenos tumorales, **fig. 15-17**
  - características celulares, **fig. 7-41**
  - definición, 308
  - inmunosupresión, 526
  - monoclonalidad, **fig. 7-43**
- Linfopoyesis. *Véanse también* Célula(s) B, desarrollo; Linfocito(s), desarrollo; Célula(s) T, desarrollo
  - célula madre hematopoyética, 259-262, **fig. 7-2**
  - célula pre-B, **fig. 7-2**
  - células
    - estroma, 260
    - progenitoras multipotenciales, 260
  - definición, 257-258
  - desarrollo de tolerancia, 258
  - hígado fetal, 257
  - médula ósea, 257
  - pre-linfocito citolítico natural, **fig. 7-2**
  - “precursor linfoide común”, **fig. 7-2**
  - progenitor
    - común de granulocitos/megacariocitos/eritrocitos, **fig. 7-2**
    - linfocitos comprometidos, **fig. 7-2**
    - linfoide común, 260
    - linfoide temprano, 260, **fig. 7-2**
  - receptores de antígeno, pruebas, 258
  - selección
    - negativa, 258
    - positiva, 258
  - timo, 257
  - timocitos, **fig. 7-2**
- Linfotactina (XCL1), 85
  - características, **fig. 2-46**
- Linfotoxina. *Véase* Tumoral, factor de necrosis, β (TNF-β: linfotoxina-α: LT-α)
- Linguales, amígdalas, 462-463, **fig. 11-5**
- LIP, fragmento, **fig. 5-9**
- Lipídicas, balsas, **fig. 6-7**
    - composición, 225
    - definición, 225
    - transducción de señales, 225-226
- Lipídicos, mediadores, liberación de eosinófilos, **fig. 13-13**
- 5-Lipooxigenasa, susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
- Lipopolisacárido (LPS)
  - activación de célula presentadora de antígeno, 12
  - adyuvante, 693
  - antígeno independiente del timo, tipo 1, 396
  - antígenos independientes del timo, **fig. 9-18**
  - cambio de isotipo, **fig. 9-12**
  - iniciación de respuesta inmunitaria, 57, 58-59
    - células de Langerhans, **fig. 2-22**
  - macrófagos, 425
    - interacciones con TLR-4/CD14, 57
    - sensibilidad de interferón-γ, 369
  - mitógeno, **fig. A-36**
  - neutralización, inmunoglobulina A secretora, 471
  - receptores de tipo Toll, 57, 425, **fig. 2-19**
    - receptor 4 de tipo Toll, 250
  - reclutamiento de leucocitos, 88
  - señalización de célula dendrítica, 336-337
    - unión a CD145, 425
- Lisosoma, proteína de membrana relacionada, 2 (LAMP-2), autofagia, 192
- Lisosomas, **fig. 5-1**
  - fagocitos, 48, 412, **fig. 2-8**
  - macrófagos, 370
  - procesamiento de antígenos, 190-191
- Lisozima, 47
  - producción de fagocitos, **fig. 2-6**
  - unión a anticuerpos, **fig. 3-8, fig. 3-10, fig. 3-14**
    - fuerzas, 122
- *Listeria monocytogenes,* 41
  - acción de células T citotóxicas, 371
  - actividad de linfocitos citolíticos naturales, 96
  - células dendríticas plasmacitoides, 339
  - células T CD8, 436
  - evasión inmunitaria, 371-372
  - infección citoplásmica, 502
  - inflamación, 435-436
- LMP7, genes, **fig. 5-11**
    - ubicación, 198
- Local, inflamación. *Véase* Inflamación
- LPAM-1, interacciones con célula T, **fig. 8-6**
- LPS, proteína de unión a (LBP), **fig. 2-19**
    - unión a TLR-4, 425
- L-selectina (CD62L)
  - células T, **fig. 10-22**
    - activación, **fig. 7-46, fig. 10-9**
    - CD4, **fig. 8-26**
    - citotóxicas, 340
    - direccionalidad, **fig. 8-5**
    - indiferenciadas, **fig. 10-22**
    - memoria, 448, **fig. 10-22**
  - circulación de linfocitos en el MALT, **fig. 11-11, fig. 11-12**
  - expresión, 327, 448, **fig. 10-22**
  - extravasación/diapédesis de linfocitos, 327, **fig. 8-4**
- LT. *Véase* Tumoral, factor de necrosis, β (TNF-β: linfotoxina-α:LT-α)
- LT-α_3, 301
- LT-β (LT-α2β1), 301
- Lumbares, ganglios linfáticos, desarrollo, 301
- ly49 acción de los linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
- Ly6C, **fig. 10-22**
- Lyme, artritis de, infecciones, **fig. 14-37**
- Lyme, enfermedad de
  - aparición de enfermedad autoinmunitaria, 636
  - evasión inmunitaria, 502-503
- Lyn, tirosincinasas
    - ITAM, 239
    - vías de señalización de célula B, **fig. 6-26**

M

- M, células. *Véase* Micropliegues (M), células
- Mac1. *Véase* CD11b:CD18 (integrina $\alpha_M\beta_2$: Mac-1)
- Macroautofagia, procesamiento de antígenos, 191-192
- “Macrófago-trópico” VIH, 531
- Macrófago(s), 3, 7, **fig. 1-4**
  - activación, 339-340, 340, 360, 368-372
    - cambios celulares, **fig. 8-42**
    - interferón-γ, 370
  - células T_H1, 31-32, 360, **fig. 1-28, fig. 8-27, fig. 8-41**
  - cuerpo teñible, 392
  - definición, 17
  - desarrollo, progenitores, **fig. 1-3**
  - distribución
    - ganglios linfáticos, 331-332
    - reclutamiento en sitios de infección, **fig. 8-43**
    - tejido linfoide
      - periférico, 340, **fig. 8-10**
      - relacionado con el intestino, 366, **fig. 11-10**
  - explosión respiratoria, **fig. 2-10**

Macrófago (*cont.*)
  funciones efectoras
    agentes patógenos intracelulares, **fig. 8-43**
    amplificación de respuesta inmunitaria, 370
    autoinmunidad, 623
    destrucción
      de agente patógeno extracelular grande, 370
      localizada de tejido, 370
    eliminación apoptósica de células T, **fig. 7-18**
    función fagocítica, 5
    infecciones, 425
      Listeria monocytogenes, 371
      Mycobacterium, 32, 502, 522-523, **fig. 1-28**
    inflamación, 10-12, 50-51, **fig. 1-8**
    ingestión/muerte de agentes patógenos, 48-49, **fig. 2-8**
    rechazo crónico de injerto, 644
    respuesta a infecciones, 10-12, **fig. 1-8**
    síntesis de radical de oxígeno, 370
    unión a células T CD4, 137
  inhibición, 370-371
  lisosomas, 370
  LPS, 425, **fig. 2-19**
  moléculas de superficie celular/adherencia
    CD11b:CD18 (integrina $\alpha_M\beta_2$: Mac-1), 333
    expresión
      CCRS, 531
      moléculas del MHC de clase II, 137, 340, 370, **fig. 3-27**
    interacciones con CD40-CD40L, 369, 370
    receptores Fc. *Véase* Macrófago(s), receptores Fc
    síntesis de B7, 340, 370
  presentación de antígenos, 23, **fig. 1-22, fig. 8-16**
    interacciones con células T, 340
  procesamiento/captación de antígenos, 182
  productos tóxicos, 48-49, **fig. 2-6**
  proteína quimiotáctica, 372
  receptores, 48, **fig. 1-10, fig. 2-8**
    CD14 (receptor de LPS), **fig. 2-8**
    complemento, 340, **fig. 2-37**
    manosa, 48, 54-55, 340, **fig. 2-8**
    recolectores, 340, **fig. 2-8**
    tipo Toll, 340, **fig. 2-8**
    TNF, 370
  receptores Fc, 162, 410, 411-412, **fig. 9-30**
    ITAM, 240
    receptor FcγRII-B, 411
  regulación, 370-371
  sintasa de NO inducible, 370
  síntesis de citocinas, 10, 50, 83, 369, 425, **fig. 1-8, fig. 2-11, fig. 2-21, fig. 2-44, fig. 8-34**
    IL-12, 480
    IL-18, 480
    inducción de linfocitos citolíticos naturales, 95-96
    interferón-γ, 369
  síntesis de quimiocinas, 10, 85, 425, **fig. 1-8**
  unión a isotipos de inmunoglobulina, **fig. 4-16**
  vías de señalización, 57
Macropinocitosis
  células dendríticas, 7, 334-335, **fig. 8-12**
  procesamiento de antígenos, 190
MAdCAM-1
  circulación de linfocitos en el MALT, 468, 469, **fig. 11-12**
  direccionalidad de células T, **fig. 8-5**
  interacciones con células T, **fig. 8-6**
  vénulas endoteliales altas, 327
MAGE, antígenos, 681, **fig. 15-17**
Maligna, transformación, virus de Epstein-Barr, 502
MALT. *Véase* Mucosas, tejido linfoide relacionado con (MALT)
MALT1, activación de factor de transcripción NFκB, **fig. 6-22**
Mamarios, cánceres
    antígenos tumorales, **fig. 15-17**
    tratamiento
      HER-2/neu (c-Erb-2) como blanco, 682-683
      trastuzumab, 682-683
Manosa
  lectina de unión a (MBL), 54, 65, **fig. 2-26, fig. 2-30**
    activación de complemento. *Véase* Complemento, vía de la lectina de unión a manosa (MBL)
    deficiencia, 66, 515, **fig. 12-12, fig. 14-32**
    evolución, 719, **fig. 16-11**
    reconocimiento de patrón, 54, **fig. 2-15**
    respuesta de fase aguda, 93, **fig. 2-52**
  receptor, macrófagos, 48, 54, 340, **fig. 2-8**
  residuos, **fig. 2-15**
    cubierta de vacuna, 699
    unión a colectina, 66
Manto, zona del
    centros germinales, 388, **fig. 9-10**
    bazo. *Véase* Bazo
MAP, cinasa de (MAPK), **fig. 6-19**
    señalización de receptor de tipo Toll, 249
MAP, cinasa de cinasa de (MAPKK), 236, **fig. 6-19**
MAP, cinasa de cinasa de cinasa de (MAPKKK), 236, **fig. 6-19**
MAP, cinasa de, cascada. *Véase también* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
      activación de factor de transcripción AP-1, **fig. 6-20**
      c-Fos, **fig. 6-20**
      c-Jun, **fig. 6-20**
      componentes, **fig. 6-19**
      erk, 236, **fig. 6-20**
      Jnk, **fig. 6-20**
      MEKK, 236
      Ras, 235-236
      vías de señalización de células T, 236, 297-298, **fig. 6-18**
Marginal, zona
    bazo, 299
    células B, 299, 306-307
      células B *vs.*, **fig.** 7-40
      células B-1 *vs.*, **fig.** 7-40
      funciones, 306-307
      moléculas de superficie celular, 306
    pulpa blanca, 299
MART1, 681
Masculino, tracto urogenital, reservorio de VIH, 537
MASP (proteasas de serina asociadas con MBL), 64, 66-67, **fig. 2-26, fig. 2-30**
  deficiencia, **fig. 12-12**
  evolución, 719-720, **fig. 16-11**
MASP-1, 64, 66
MASP-2, 64, 66
Mastocitosis, 415
Materna, leche
    IgA, 403
    IgG, 403
    transmisión de VIH, 529
Mayor, proteína básica (MBP)
    desgranulación
      basófilos, 571
      células cebadas, 571
    liberación de eosinófilos, 571, **fig. 13-13**
MCP-1. *Véase* CCL2 (MCP-1)
MCP-3. *Véase* CCL17 (MCP-3)
MCP-4. *Véase* CXCL13 (receptor de linfocito B:BLC: MCP-4)
MD-2, unión a TLR-4, 57
MDA-5, expresión de interferón, 94
MEC. *Véase* CCL28 (quimiocina epitelial de mucosas: MEC)
Medawar, Peter, 15
Médula ósea
  células
    del estroma, 260, **fig. 7-3**
    plasmáticas, 396, **fig. 10-15**
  desarrollo de células B, 261-263, **fig. 7-3, fig. 9-9**
  estimulación, 360
  linfopoyesis, 257
  número de células sanguíneas producidas, 18
  purificación de linfocitos, 758-759
  quimeras
    desarrollo de célula T, 289-290
    selección
      negativa, **fig. 7-35**
      positiva, **fig. 7-27, fig. 7-28**
  respuesta de anticuerpos sostenida, 438-439
  trasplante, **fig. 12-15, fig. 14-45**
    agotamiento de células T donadas, 664
      inmunodeficiencia, 646
    efecto de injerto contra leucemia, 646
    enfermedad de hospedador contra injerto, 525, **fig. 12-15, fig. 12-16**
    enfermedad de injerto contra hospedador, 525, **fig. 12-15, fig. 12-16**
    enfermedades de inmunodeficiencia, 525-526, **fig. 12-16**
    infecciones oportunistas, 646
    rechazo. *Véase* Injerto, rechazo de
    reconstitución de células T, 290
    terapia con Campath-1H, 662
Medulares, cordones
    células plasmáticas, **fig. 10-15**
    ganglios linfáticos, **fig. 9-9**
    proliferación de células B, 438
    respuesta de anticuerpo sostenida, 438-439
Megacariocitos, **fig. 1-3**
MEKK (cinasa de MEK)
  cascada de cinasa de MAP, 236
  segundo mensajero, **fig. 6-4**
  señalización de receptor de TNF, **fig. 16-4**
Melanocitos, antígenos de tumor, 679
Melanomas
  antígenos
    MAGE, 681, **fig. 15-17**
    de tumor, 679, 681, **fig. 15-17**

  células T citotóxicas, 680
  factor de crecimiento transformador β, síntesis, 677
  regresión, 680
  síntesis, 677
Membrana, cofactor, de proteólisis (MCP) (CD46) 71,79, 80
    división, **fig. 2-32**
    regulación de complemento, **fig. 2-42**
Membrana, complejo de ataque de (MAC), **fig. 2-26, fig. 2-40**
    deficiencia, 77-78
      infecciones por *Neisseria,* 478, **fig. 12-12**
    enfermedad autoinmunitaria, 619
    formación, 77-78, **fig. 2-41**
    generación, 63
    regulación de la actividad, 80, **fig. 2-43**
Memoria, 3, 27, 442-454, **fig. 1-11, fig. 1-24.** *Véanse también* Memoria, células B de; Memoria, células T de
  características, 27
  componentes, **fig. 10-17**
  definición, 421, 442
  desarrollo, 421
  duración, 442-444
  experimentos de transferencia adoptiva, 443
Memoria, células de, 9, 26-27. *Véanse también células de memoria específicas*
    auxiliares, **fig. 10-25**
    características, 442-443
    central, 449-450, **fig. 10-25**
    efectoras. *Véase* Efectoras, células de memoria
    generación, 441
    inhibición por retroacción, 452
Memoria, células B de, 395-396. *Véase también* Memoria
    afinidad *vs.* estimulación secundaria, 445
    cambio de isotipo, 444
    células B indiferenciadas *vs.*, 444-445
    desarrollo, 305, 381, 395-396, **fig. 7-1, fig. 9-3, fig. 9-9, fig. 9-11**
      de células B, **fig. 7A5**
    diferenciación clonal, 444
    distribución, 444-445
    hipermutación somática, 445-446
    maduración de afinidad, 444-445
    recirculación de tejido linfoide, 444
    respuestas de anticuerpo, **fig. 10-18**
Memoria, células CD8 de, 449-452
    células T CD4, 451-452, **fig. 10-26**
    receptor de IL-2, 451
    señalización CD40, 451
Memoria, células T de, 446-449. *Véase también* Memoria
    células T
      efectoras *vs.*, 446-447
      de mucosas, 472
    definición, 324
    desarrollo, **fig. 10-25**
      de células T, **fig. 7-46**
    específicas de antígeno, 452-453
    expresión, Bcl-2, 450
      CCR5, **fig. 10-25**
      CD45RO, **fig. 10-25**
      CD69, 450
      FasL, **fig. 10-25**
    generación, 324, **fig. 10-21, fig. 10-24**
      citomegalovirus, **fig. 10-21**
    moléculas de superficie celular, **fig. 10-22**
    supervivencia, **fig. 10-24**
      IL-7, 449
      IL-15, 449
    valoraciones, 447, 448
Memoria, células T auxiliares de, **fig. 10-25**
    evolución temporal/duración, 443-444
Memoria, células T CD4 de, 446-449
Meningococo (*Neisseria meningitidis*). *Véase Neisseria meningitidis,* serogrupo C
Menores
  antígenos estimuladores de linfocitos (MI), 206
  antígenos de histocompatibilidad (MHC), rechazo de injerto. *Véase* Injerto, rechazo de
Mensajero, RNA, estabilización, síntesis de interleucina-2, 346
Mesentéricos, ganglios linfáticos, 462, 464
    desarrollo, 301
    plasmablastos, 439
Metchnikoff, Elie, 2, 49
MHC
  especificidad de, selección positiva de células T, 290, 291-292
  restricción, 111, 231, 290, **fig. 5-20**
    alorreactividad, **fig. 5-21**
    definición, 204
    desarrollo de células T, 290-291
    descubrimiento, 202-204
    desventajas de vacuna nuevas, 697
    vacunas contra tumores, 685
MHC (complejo principal de histocompatibilidad), 32-34, 111, 112, 181, 196-212. *Véase también* HLA (antígeno leucocitario humano)
  alelos, **fig. 5-14**
    codominancia, **fig. 5-15**
    variación, **fig. 5-18**
  compatibilidad. *Véase* Injerto, rechazo de
  diversidad, 201
  estructura, 126-128
    hendidura de unión a péptido, 111, 127, 201-204
    segmentos helicoidales α, 128
  evolución, 201, **fig. 16-11**
    conversión génica, 201, **fig. 5-17**
  expresión, **fig. 3-27**
    APC, **fig. 8-16**
    células dendríticas, 337
    interferón-γ, 137
    tolerancia fetal, 647-648
  funciones, 32
  genes, 32, **fig. 5-12**
    autoinmunidad, 631-633
    heterocigocidad, 111
    mapa detallado, **fig. 5-13**
    organización, **fig. 5-11**
    seudogenes, **fig. 5-13**
  haplotipo, 200
  limitación, 33-34, **fig. 1-30, fig. 1-31**
  moléculas, 32-34
    clase I. *Véase* MHC de clase I, moléculas
    clase IB, 208-211, **fig. 5-23**
      genes, **fig. 5-13**
      susceptibilidad a enfermedades, 208-209
    clase II. *Véase* MHC de clase II, moléculas
  peces cartilaginosos, 728
  poligenia, 196, **fig. 5-16**
  polimorfismo, 196, 199-204, **fig. 5-16**
    apareamiento no cosanguíneo, 207
    diversidad antigénica, 207-208
    efectos de la unión a células T, 200, 201-204
    evasión inmunitaria, 207-208
    evolución, 201
    heterocigocidad, 200
    reconocimiento de antígeno por células T y, **fig. 5-18**
  proteínas
    presentadoras de antígenos, 197-199
    procesadoras de antígenos, 197-199
  reconocimiento
    de célula T, alorreactividad, **fig. 5-21**
    de lo extraño, 204-206
  ubicación cromosómica, 197
  unión a
    péptido. *Véase* MHC:péptido, complejo
    superantígeno, 206-207
MHC de clase I, moléculas, 32-34, **fig. 1-29.** *Véase también moléculas específicas*
    bloqueo de virus, 99
    defectos de pliegue, mutantes TAP, 188-189
    deficiencia, 292, 520, **fig. 12-7**
    estructura, 32-33, 127, **fig. 3-15**
      cadenas α, 197, 199, **fig. 3-15**
      dominio α2, 135
      dominio α3, 135
      hendidura de unión a péptido, **fig. 3-15, fig. 3-17, fig. 3-18**. *Véase también* MHC de clase I:péptido, complejo
      microglobulina β_2, 127
    evolución, 728-729
    expresión
      células dendríticas convencionales, **fig. 8-11**
      diferencial, 120-121, **fig. 3-27**
      inducida por interferón, 95
      regulación de citocinas, 137
    genes, **fig. 5-13**
      conexión, 199
      diferencia alélica, **fig. 5-18**
    interacción de TCR, **fig. 3-23**
    muerte por linfocitos NK, 97, **fig. 2-56**
    pérdida, evasión inmunitaria de tumores, 676, **fig. 15-15, fig. 15-16**
    polimorfismo, **fig. 5-14**
    presentación de antígeno, 33-34, 182-184, **fig. 1-30, fig. 1-31**
      células T CD8, 324
      células T citotóxicas, 33, 134-135, **fig. 1-31, fig. 1-32**
      infección vírica, 135-136
    rechazo de injerto, 639
    retención en el retículo endoplásmico, 187-189, **fig. 5-5**
      adenovirus, 190
    unión a
      CD8, 134, 181, **fig. 3-25, fig. 3-26**
      péptido. *Véase* MHC de clase I:péptido, complejo
MHC de clase I:péptido, complejo, 129-130, **fig. 1-30, fig. 5-19**
    características, **fig. 3-18**
    efectos del polimorfismo, 130, 201-204

MHC de clase I: péptido, complejo (*cont.*)
  generación, 183-189
    chaperones, 187-189, **fig. 5-5**
    péptidos no de unión, 188-189
    pliegue, 187-189, **fig. 5-5**
    retículo endoplásmico, 184, **fig. 5-5**
    transporte de péptido desde el citosol, 183-187
    unión a
      calnexina, 187-188, **fig. 5-5**
      calreticulina, 188, **fig. 5-5**
      Erp57, 188, **fig. 5-5**
      macroglobulina β_2, **fig. 5-5**
      TAP, 188, **fig. 5-5**
      tapasina, 188, **fig. 5-5**
  hendidura, **fig. 3-15**
  hidrofobicidad, 130
  interacciones con células CD8, 182
  péptidos
    conformación, 129-130
    extremos, 129-130
    vía vesicular, 191
  residuos de fijación, 130, **fig. 3-19**
    motivo de secuencia, 201
  translocación retrógrada, 186-187
    antígenos exógenos, 187
  transporte intracelular, **fig. 5-3**
  unión a TCR, 132-133, **fig. 3-22, fig. 3-23**
MHC de clase II (MIIC), compartimiento de, 193, **fig. 5-10**
MHC de clase II, moléculas, 32-34, **fig. 1-29.** *Véase también moléculas específicas*
  agregación, 195
  deficiencia, 292, 521, **fig. 12-7**
    desarrollo de células T, **fig. 7-32**
  dirección a vesículas endocíticas, 192
    asociación con la calnexina, 192
    cadena invariable. *Véase* de Invariable, cadena (Ii)
    CLIP, **fig. 5-9**
    compartimiento del MHC de clase II, 193
  estructura, 33, 128, **fig. 3-16.** *Véase también* MHC de clase II:péptido, complejo
    cadenas α, 197, **fig. 3-16**
    cadenas β, 197, **fig. 3-16**
    hendidura de unión a péptido, 128, 192, **fig. 3-16, fig. 3-17, fig. 3-20**
  evolución, 728-729
  expresión
    células dendríticas
      convencionales, **fig. 8-11**
      plasmacitoides, **fig. 8-11**
    células plasmáticas, **fig. 9-8**
    diferencial, 136-137, **fig. 3-27**
    exceso, 193
    macrófagos, 340, 370
    plasmablastos, 388
    regulación de citocinas, 137
  genes, **fig. 5-13**
    alergia, 562
    diferencia alélica, **fig. 5-18**
    polimorfismo, **fig. 5-14**
    susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**
  interacción con TCR, **fig. 3-23**
  internalización, 195
  presentación de antígenos, 33, 135-137, 182-183, 192, **fig. 1-31**
    células T CD4, 324
    origen del sistema vesicular, 182
  presentación de péptidos propios, 193
  regulación, interferones, 199
  unión a
    CD4, 133-134, 181, **fig. 3-25**
    péptidos. *Véase* MHC de clase II:péptido, complejo
    superantígeno, **fig. 5-22**
MHC de clase II, transactivador del (CIITA), 199
  mutaciones, 521
MHC de clase II:péptido, complejo, 130, 132, **fig. 1-31, fig. 3-20**
  activación de células B, 381
  cadenas laterales de aminoácidos, 130
  carga de péptido, 193-194, **fig. 5-10**
    interacción con HLA-DM, 193-194
    interacción con HLA-DO, 194
  cristalografía por rayos X, 130
  efectos de polimorfismo, 201-204
  eliminación de péptido, disociación de macroglobulina $\beta 2$, 195
  estabilidad, 194-195
  generación, 190, **fig. 5-8.** *Véase también* Antígenos, procesamiento
    autofagia, 191
    endocitosis mediado por receptores, 190
    endosomas, 190-191
    enlaces disulfuro, 191
    fagocitosis, 190
    lisosomas, 190-191
    macroautofagia, 191
    macropinocitosis, 190
    microautofagia, 191
    proteasas ácidas, 191
    reductasas de tiol, 191
  hendidura de unión a péptido, **fig. 3-16**
  interacciones con células CD4, 182
  longitud peptídica, 130, 132
  permisividad, 130
  reinternalización, 195
  residuos de fijación, **fig. 3-21**
  unión a TCR, 132-133, **fig. 2-23, fig. 3-22, fig. 3-23**
MHC de clase III, genes del, **fig. 5-11, fig. 5-13**
MHC:péptido, complejo
  estabilidad, 128-129, **fig. 3-17**
  generación, 182-196. *Véanse también* Antígenos, procesamiento; *moléculas específicas*
  presentación por células B, **fig. 8-15**
  unión a correceptor, **fig. 6-12**
  unión a TCR, 132-133, 158, **fig. 3-14, fig. 3-22, fig. 3-23, fig. 6-12, fig. 8-2**
    cambios conformacionales, 132-133
    energía de unión, 133
    especificidad doble, 133
    interacciones anticuerpo-antígeno *vs.*, 133
    lazos de CDR, **fig. 4-13**
  valoraciones de tetrámero, 765-766, **fig. A-33**
MHC-dominante, unión, receptores de célula T, 205, **fig. 5-21**
Miastenia grave, 613, 621, **fig. 14-12, fig. 14-22, fig. 14-23**
  patogenia
    autoanticuerpos, 621, **fig. 14-12, fig. 14-14, fig. 14-16, fig. 14-22**
    células B, **fig. 14,16**
    células T, **fig. 14-16**
  relación con HLA, **fig. 14-33**
  transferencia placentaria, **fig. 14-14**
MIC, moléculas, 209, 211, **fig. 5-23**
  genes, **fig. 5-13**
  reconocimiento de células T CD8, 209
MIC-A
  activación de linfocitos citolíticos naturales, 100, **fig. 2-60**
  enfermedad celiaca, 580
  linfocitos intraepiteliales, 475
MIC-B
  activación de linfocitos citolíticos naturales, 100, **fig. 2-60**
  linfocitos intraepiteliales, 475
Micofenolato, 657
  efectos adversos, 658
Micosis, 1, 41
  fungoide, monoclonalidad, **fig. 7-43**
  inmunodeficiencia, 508
  mecanismos inmunitarios, **fig. 10-16**
Microautofagia, procesamiento de antígenos, 191
Microbianos, productos, como adyuvantes, 739
Microglia, células de la, esclerosis múltiple, 624
Microglobulina β_2
  disociación del complejo MHC de clase II:péptido, 195
  gen, **fig. 5-11**
    inducción de interferón, 198-199
    ubicación cromosómica, 197
  MHC de clase I, 127, **fig. 3-15**
    unión al complejo de péptido, **fig. 5-5**
Micromatrices, análisis génico basado en, 310-311
Microorganismos, 1
Micropliegue (M), células, 21, 300, 464, **fig. 1-20, fig. 11-6**
  captación de antígenos, 464-465, **fig. 11-8**
  desarrollo, 301
  dirección de vacuna, 700
  membrana celular basal, 464-465
  ruta de infección, 478, **fig. 11-20, fig. 11-21**
Microtúbulo, centro organizador de (MTOC)
  células T citotóxicas, **fig. 8-32**
  formación de complejo de adherencia supramolecular, 358
Mielina
  glucoproteína de oligodendrita, esclerosis múltiple, 623, **fig. 14-19**
  proteína básica de la (MBP)
    encefalitis autoinmunitaria experimental, **fig. 14-13**
    esclerosis múltiple, 606, 623, **fig. 14-19**
Mieloide, progenitor, **fig. 1-3**
  común, 5
Mieloides, células, 5-8, **fig. 1-4.** *Véanse también células específicas*
Mieloma múltiple. *Véase* Múltiple, mieloma
Mieloperoxidasa, deficiencia, 517, **fig. 12-13**
MIIC, **fig. 5-10**
Milstein, Cesar, 750
Miocardio, infarto, desencadenante de enfermedad autoinmunitaria, 606
MIP-Iα. *Véase* CCL3 (MIP-1α)

MIP-1β. *Véase* CCL4 (MIP-1β)
MIP-1γ, (CCL9), células dendríticas relacionadas con GALT, 465
MIP-3α. *Véase* CCL20 (MIP-3α)
MIP-3β. *Véase* CCL19 (MIP-3β)
Mitógeno, cinasa de proteína activada por (cinasa de MAP). *Véase* MAP cinasa de (MAPK)
    cascada. *Véase* MAP, cinasa de, cascada
Mitógenos, valoraciones de proliferación, 769, **fig. A-36**
Mitomicina C, 205
Mixta, reacción de linfocitos (MLR), 205
    compatibilidad en cuanto a MHC, 645-646, **fig. 14-46**
Moco
  barrera de infección, 47
  unión a inmunoglobulina A secretora, 471
Molecular
  imitación, autoinmunidad, 635-636, **fig. 14-38**
  peso, inmunoglobulinas, **fig. 4-16**
Monocitos
  acción de CCL2 (MCP-1), 559-560
  acción de CCL7 (MCP-3), 559-560
  activación mediada por complemento, 75
  CCL13, 559-560
  desarrollo, 5
  direccionalidad, infecciones, 425
  extravasación, 88-90, **fig. 2-12**
  progenitores, 5, **fig. 1-3**
  quimioatrayentes, 84-86, **fig. 2-46**
  receptores de complemento, **fig. 2-37**
  reclutamiento, 50-51
    E-selectina, 443
Monoclonales, anticuerpos, 749-751
    citometría de flujo, 759-761
    hibridomas, 750
    interacciones anticuerpo-antígeno, 119-120
    producción, **fig. A-15**
      medio de hipoxantina-aminopterina-timidina, **fig. A-15**
      polietilenglicol, **fig. A-15**
    scFv *vs.*, 751
    terapia, 662-664
      agotamiento, 666-667
        ausencia de agotamiento *vs.*, 661
      creados con técnicas de ingeniería, 661-662
      mecanismo de acción, 661
      no disminución, disminución *vs.*, 661
      terapia contra tumores, 682-684, **fig. 15-21**
      tratamiento de rechazo de aloinjerto, 662-664
Monofosforil lípido A como adyuvante, 693
Mortalidad, sida, 540, **fig. 12-26**
mRNA, estabilización de, síntesis de interleucina-2, 346
MTOC, interacciones entre célula T auxiliar y célula B, **fig. 9-6**
μ, cadena. *Véase* Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas
MUC-1, 679, **fig. 15-17**
Muckle-Wells, síndrome de, 590, **fig. 13-33**
Mucosa
  células cebadas, 567
  epitelios
    barreras de infección, 46-48, **fig. 2-7**
    rutas de infección, **fig. 2-2, fig. 2-5**
  respuesta inmunitaria. *Véase* Mucosas, tejido linfoide relacionado con (MALT)
  ruta de infección, 698
  transporte de IgA, 162
Mucosas
  proteasa de célula cebada de (MMCP-1), infecciones por helmintos intestinales, 486
  quimiocina epitelial de (MEC). *Véase* CCL28 (quimiocina epitelial de mucosas: MEC)
Mucosas, sistema inmunitario, 459-495, **fig. 11-1**
    características distintivas, **fig. 11-3**
    células cebadas, infecciones por helmintos intestinales, 486-487, **fig. 11-27**
    células dendríticas, 488-489
      inducción de tolerancia, 488-489
      producción de IL-10, 489
    células T, 472-475
      CCR9, 472
      CD4, 473
      células T de memoria, 472
      integrina α_4:β_7, 472
      proporción CD4:CD8, 472
      receptores de CCL5 (RANTES), 472
      secreción de citocinas, 472-473
    circulación de linfocitos, 467-469, **fig. 11-11, fig. 11-12**
      ácido retinoico, 468
      CCL19, 467
      CCL21 (quimiocina de tejido linfoide secundario:SLC), 467
      CCL25 (TECK), 468, **fig. 11-12**
      CCL28, **fig. 11-12**
      CCL28 (quimiocina de epitelio de mucosas: MEC), 468
      CCR7, 467, **fig. 11-11**
      CCR9, 468, **fig. 11-11, fig. 11-12**
      CCR10, **fig. 11-12**
      células T, **fig. 11-11**
      E-cadherina, **fig. 11-12**
      integrina α_4:β, 468, **fig. 11-11, fig. 11-12**
      L-selectina, **fig. 11-11, fig. 11-12**
      MAdCAM-1, 468, 469, **fig. 11-12**
      vénulas endoteliales altas, 467, **fig. 11-11**
    compartimentación, 483
    definición, 459
    inducción de tolerancia, 481, **fig. 11-24.** *Véase también* Inmunoglobulina A (IgA), secretora
      células T reguladoras, 483, **fig. 11-24**
      factor de crecimiento transformador β, 483, **fig. 11-24**
      IL-12, **fig. 11-24**
      linfopoyetina del estroma tímico, 483, **fig. 11-24**
      prostaglandina E_2, 483, **fig. 11-24**
    inflamación fisiológica, 489
    linfocitos efectores, 466-467
    organización, 459-476
      epitelio, 459-476
    preparación de células T, 468-469, **fig. 11-11**
      antígeno de linfocito cutáneo, 468
      CCR4, 468
      integrina α_4:β_7, 468
    regulación, 476-490
      homeostasis, 480-482
    respuesta a bacterias comensales, 485
      células T reguladoras, 483
      enfermedad de Crohn, 485
      enfermedad intestinal inflamatoria, 485
      factor de crecimiento transformador β, 483
      inhibición de NFκB, 484, **fig. 11-25**
      linfopoyetina del estroma tímico, 483
      prevención de inflamación, 484, **fig. 11-25**
      prostaglandina E_2, 483
    respuesta a infecciones, 476-490
      agentes patógenos, **fig. 11-18.** *Véanse también agentes patógenos específicos*
      CARD4, 477-478
      CARD15, 477-478
      CCL1, **fig. 11-19**
      CCL2 (MCP-1), 478, **fig. 11-19**
      CCL3 (MIP-1α), 478
      CCL4 (MIP-1β), 478
      CCL5 (RANTES), 478
      CCL20, 478, **fig. 11-19**
      CCR6, 478
      células epiteliales, 477-478, **fig. 11-19**
      CXC8, **fig. 11-19**
      CXCL1 (GROα), **fig. 11-19**
      CXCL8 (IL-8), 478
      defensina β, **fig. 11-19**
      endocitosis, 476
      IL-12, 480
      IL-18, 480
      inflamación local, 476-478
      NOD1, 477-478, **fig. 11-19**
      NOD2, 477-478, **fig. 11-19**
      receptores de tipo Toll, 476
      RICK, 478
    sistema inmunitario original, 461-462
Mucosas, tejido linfoide relacionado con (MALT), 9, 20-22, 300, 462-464. *Véanse también tipos específicos*
    células T
      IL-5, 472
      IL-10, 472
      secreción de interferón-γ, 472
    definición, 464
    IgA secretora. *Véase* Inmunoglobulina A (IgA)
    purificación de linfocitos, 758-759
    respuesta de agente patógeno. *Véanse infecciones específicas*
Muerte
  dominio de (DD), 247-248
    estructura, 247-248
    señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-35**
    vías de señalización de apoptosis, **fig. 6-31**
  dominio efector de (DED), 248, **fig. 6-32**
  receptores de, apoptosis, 247
Multifenestradas, células. *Véase* Micropliegue (M), células
Múltiple, esclerosis, **fig. 14-1**
    acetato de glatiramer, 671
    autoanticuerpos, **fig. 14-16**
    distribución geográfica, 634
    genética, 629
    glucoproteína de oligodendrita de la mielina, 623, **fig. 14-19**

Múltiple, esclerosis (*cont.*)
  modelo en animal. *Véase* Experimental, encefalitis autoinmunitaria (EAE)
  patogenia, 623-624, **fig. 14-19, fig. 14-27**
    anticuerpos, **fig. 14-16**
    células B, **fig. 14-16**
    células de la microglia, 624
    células T, 622-623, **fig. 14-16**
    células T_H1, 606-607
    inflamación, 624-625
  proteína
    básica de la mielina, 606, 623, **fig. 14-19**
    proteolipídica, 623, **fig. 14-19**
  relación con HLA, **fig. 14-33**
  tratamiento
    alemtuzumab, 667
    anticuerpos anti-CD4, 667
    natalizumab, 666, **fig. 15-8**
Múltiple, mieloma, 308
  características celulares, **fig. 7-41**
  mutaciones, 310
Múltiples, órganos, insuficiencia, 92, **fig. 2-50**
Multipotenciales, células progenitoras (MPP), linfopoyesis, 260
Multiproteínicos, complejos de señalización. *Véase* Señales, transducción de
Muramil, dipéptido, como adyuvante, 693
Mutaciones
  linfoma folicular, 310
  mieloma múltiple, 310
  puntuales, deriva antigénica, 499
    células B *vs.* células T, **fig. 4-28**
    hipermutación somática, 390
Muy activa, terapia antirretrovírica (HAART). *Véase* VIH
Muy tardía, antígenos de activación (VLA), integrinas de leucocitos, 328
Mx, proteína, 95
MYC, oncogén, linfoma de Burkitt, 312
Mycobacterium, 41
  deficiencia
    interferón-γ, 522-523
    NEMO, 522-523
  estimulación de IL-12, 522-523
  infección de macrófago, 522-523
  infecciones, infección después del sarampión, 504
  mecanismos inmunitarios, **fig. 10-16**
  unión a receptor de tipo Toll 2, 522-523
  vacunas, infecciones crónicas, 700
  vesículas endocíticas, 183, 190
Mycobacterium avium
  deficiencia de interferón-γ, 522
  sida, 540
  terapia retrovírica combinada, **fig. 12-28**
Mycobacterium bovis, vacuna, 696
Mycobacterium leprae. Véase también Lepra
  participación de células T_H1 en el control, 31-32, **fig. 1-28**
  vesículas endocíticas, 183, 190
Mycobacterium tuberculosis (tuberculosis)
  derivado proteínico purificado, **fig. 9-18**
  formación de granuloma, **fig. 8-44**
  infección de macrófagos, 502
  inmunosupresión, 526
  latencia, 424
  mortalidad, **fig. 11-2**
  participación de células T_H1 en el control, 31-32, **fig. 1-28**
  sida, 540
  vacunas
    infecciones crónicas, 700
    necesidad, **fig. 15-26**
  vesículas endocíticas, 183, 190
Mycoplasma
  anemia hemolítica autoinmunitaria, 635
  producción de superantígeno, 206
MyD88
  deficiencia, infecciones por *Toxoplasma gondii,* **fig. 10-6**
  señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 16-3**
    TLR-4, 250, **fig. 6-35, fig. 6-36**

N
NADPH, oxidasa de
  deficiencia, 49
  estructura, **fig. 2-10**
  fagocitosis, 49
  mecanismo de acción, **fig. 2-10**
Nariz, tejido linfoide relacionado con la (NALT), 464
Natalizumab
  efecto secundario de leucoencefalopatía multifocal, 666
  tratamiento
    enfermedad de Crohn, 666
    esclerosis múltiple, 666, **fig. 15-8**
  unión a
    integrina α_4, 666, **fig. 15-8**
    VLA-4, 666, **fig. 15-8**
Natural, citotoxicidad, receptores de (NOR), linfocitos citolíticos naturales, 99-100
Natural, complejo asesino (NKC), **fig. 2-57**
“Naturales, anticuerpos”, 64-65, 102, 307
Naturales, células T citolíticas (NK), 102, **fig. 2-61**
  equilibrio de T_H1/T_H2, 431
  infecciones por helmintos intestinales, 487
  reconocimiento de CD1, 431
  selección de agonista, 475
  síntesis de citocinas
    IL-4, 429, 431
    interferón-γ, 431
  TCR α:β, 248
Naturales, linfocitos citolíticos (NK), 8, **fig. 1-3, fig. 1-5**
  activación
    isotipos, **fig. 9-19**
    presentación de antígenos por células dendríticas, **fig. 10-5**
    receptores Fc, 412
  agentes patógenos intracelulares, 41
  definición, 82
  desarrollo, **fig. 7-2**
  distribución en sangre periférica, **fig. A-25**
  funciones efectoras, citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos, **fig. 9-34**
  infecciones por helmintos intestinales, 487
  inhibición, **fig. 6-29**
    HLA-F, 211
    HLA-G, 211
  inmunidad tumoral, **fig. 15-16**
  ITIM, 244
  liberación de gránulos, **fig. 1-5**
  proteínas de superficie, 97-99. *Véanse también tipos específicos*
  receptores, 97-100, **fig. 2-59.** *Véanse también receptores específicos*
    activadores. *Véase* NK, receptores activadores de (KAR)
    inhibidores. *Véase* Citolíticos naturales, linfocitos, receptores inhibidores (KIR)
    NKG2D, 99-100
    que usan ITAM, **fig. 6-27**
    receptores de linfocitos citolíticos, 99-100
    receptores Fc. *Véase* Naturales, linfocitos citolíticos (NK), receptores Fc
  receptores Fc, 410, 412-413, **fig. 9-30**
    FcγRIII (CD16), 413
    ITAM, 240
  reconocimiento de molécula MIC, 209
  regulación, 97-98
  respuesta inmunitaria
    primaria, **fig. 2-55**
    temprana, 95-96, **fig. 2-55**
  síntesis de citocinas, interferón-γ, 199
Necrosis, definición, 364
nef, 537, **fig. 12-24**
Nef, proteína, 536-537
Negativa, selección
  células T. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
  definición, 258
  desarrollo de células B, **fig. 9-11**
  hipermutación somática, 391-392
  tolerancia periférica, 303-304
Neisseria, deficiencia
  complejo de ataque de membrana, 478, **fig. 12-12**
  factor P, 71
Neisseria gonorrhoeae
  ruta de infección, 406
  variación
    antigénica, 500-501
    de pilina, 500
Neisseria meningitidis, serogrupo C, **fig. 10-16**
  polisacáridos capsulares, 692
  vacuna, 692, **fig. 15-28**
NEMO. *Véase* IKKγ (NEMO)
Neonatal
  exantema por lupus, **fig. 14-14**
  producción de inmunoglobulina, enfermedades de inmunodeficiencia, 511, **fig. 12-10**
Netherton, enfermedad de, 559, **fig. 13-5**
Neumococo. *Véase Streptococcus pneumoniae* (neumococo)
Neuropenias, 515
Neutralizantes, anticuerpos, 28-29, 379, 404-405, **fig. 1-26, fig. 9-1**
  definición, 404
  gripe, 499, **fig. 12-2**
  isotipos, **fig. 9-19**
  toxinas bacterianas, **fig. 9-24**
  venenos, 405
  virus, 405-406, **fig. 9-25**
Neutrófilo, deficiencia de elastasa de (ELA2), 515
Neutrófilo(s), 7, **fig. 1-4**
  activación mediada por complemento, 75
  asma alérgica, 574-575
  direccionalidad
    adherencia de células endoteliales, **fig. 1-8**
    infecciones, 425

  explosión respiratoria, **fig. 2-10**
  expresión del MHC, **fig. 3-27**
  extravasación, 88-90, **fig. 2-49**
  inflamación, 11, 50-51, **fig. 1-8**
  productos bactericidas/tóxicos, 48-49, **fig. 2-6**
  progenitores, **fig. 1-3**
  quimioatrayentes, 84-86, **fig. 2-46**
  receptores Fc, 162, 410, 411-412, **fig. 9-30**
    ITAM, 240
    receptor FcγRII-B, 411
  reclutamiento en sitios inflamatorios, 88
  reconocimiento, ingestión/muerte de agentes patógenos, 48-50
Neutropenia
  cíclica, 515
  definición, 90
  grave congénita, 515
NFAT. *Véase* Nuclear, factor, de células T activadas (NFAT)
N-Formilados, péptidos bacterianos, presentación de antígeno, 208
NFκB, factor de transcripción NFκB
    activación, 58-59, 237-238, **fig. 2-19, fig. 6-22.** V*éase también* Toll, receptor(es) de tipo (TLR)
      Bcl 10, **fig. 6-22**
      CARMA1, **fig. 6-22**
      cinasa de IκB (IKK), 238, **fig. 6-22**
      IKKγ (NEMO), **fig. 6-22**
      MALT1, **fig. 6-22**
      proteincinasa C-0, 237-238, **fig. 6-22**
      receptores de tipo Toll, 249-251, **fig. 6-35**
    expresión de IL-2, 238, 345-346, **fig. 6-23**
    inhibición, bacterias comensales, respuesta a, 484, **fig. 11-25**
    señalización de receptor
      tipo Toll, 249-251, **fig. 6-35, fig. 6-36, fig. 16-3**
      TNF, **fig. 16-4**
    transcripción de VIH, 536
    vía de señalización, 57, **fig. 2-20**
    vías de señal de célula T, **fig. 6-18**
NFκB, modulador esencial. *Véase* IKK-γ
Nippostrongylus brasiliensis, células T_H17, 427
Nítrico, óxido (NO), fagocitosis, 48-49
NK, complejo de receptor (NKC), 97
NK, receptores activadores de (KAR), 96, **fig. 6-27**
    acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    vías de señalización, **fig. 6-27**
NK1.1, receptor, desarrollo de célula T α:β, 278
NKG2, proteínas
    linfocitos citolíticos naturales, 97-98
    organización genómica, **fig. 2-57**
NKG2D, 209
  linfocitos
    citolíticos naturales, 99-100
    intraepiteliales, 475
N-nucleótidos, 154-155, 155
    adición, desoxinucleotidiltransferasa terminal, 155
    desarrollo de células T, **fig. 7-25**
      células T γ:δ, 282-283
    reordenamientos de genes
      inmunoglobulina, **fig. 4-8**
      TCR, 156
No celulares, vacunas, *Bordetella pertussis*, 691
No específica, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, 610-611
No Hodgkin, linfoma
    difuso, 310-311
    tratamiento con rituximab (anti-CD20), 683, **fig. 15-23**
No metilado, DNA CpG, como adyuvante, 693
No productivos, reordenamientos génicos
    desarrollo de células B, rescate de, **fig. 7-9**
    diversidad de unión, 155
No sanguíneos, tejidos, aislamiento de linfocitos, 758-759
NOD, proteínas, 58
    evolución de respuesta inmunitaria, 711
    vía de señalización, **fig. 2-20**
NOD (diabético no obeso), ratón, 614, 626-627
    diferencias de sexo, **fig. 14-29**
    virus Coxsackie B4, infección, 635
NOD1 (CARD4), sistema inmunitario de mucosas, 477-478, **fig. 11-19**
NOD2 (CARD15)
  enfermedad de Crohn, 590-591
  sistema inmunitario de mucosas, 477-478, **fig. 11-19**
  unión a adyuvante, 693
Nonámero, secuencia, **fig. 4-5**
    recombinación V(D)J, 148
Notch, señalización
    desarrollo
      células T, 274
      células T_H2, 353
Nuclear, DNA, apoptosis, 364
Nuclear, factor, de células T activadas (NFAT)
    activación, 236-237
      calcineurina, 234, **fig. 6-21**
      calmodium, 234, **fig. 6-21**
      ciclosporina A, 234
      cinasa de caseína 2, 237
      cinasa de sintasa de glucógeno 3, 237
      FK506, 234
    expresión de IL-2, 238, **fig.6.23**
    síntesis de IL-2, 345-346
    vías de señalización de célula T, 237, **fig. 6-18**
Nucleótidos, diversidad de unión de, 154-155
nude, ratones, 520-521, 777-778
    desarrollo del timo, 275
    injertos recíprocos de ratón *scid*, **fig. 7-17**
Nutrientes, disminución, tolerancia fetal, 647

O
Obligadas, bacterias intracelulares, 41
oct-2, **fig. 7-10**
Ocupacionales, alergias, 559
OKT3, tratamiento de rechazo de aloinjerto, 662-663
Oligoadenilato, sintetasa de, 95
Omalizumab, 582
Omenn, síndrome de, 152, 519, **fig. 12-14**
    mutaciones de proteína RAG, 152
Oncogenes, 312. *Véanse también oncogenes específicos*
Oncovíricas, proteínas, tumores, **fig. 15-17**
Oportunistas, infecciones, 504
    inmunosupresión, 656
    sida. *Véase* sida
    trasplante de médula ósea, 646
Opsonización, 29, 54, 440. *Véase también* Fagocitosis
  anticuerpos, 29, 111, 162-163, 379, **fig. 1-26, fig. 9-1, fig. 9-32**
    bacterias piógenas, 509-510
    isotipos, 411, **fig. 9-19**
    mecanismo, 379
  complemento, 69, 73-75, 379, **fig. 2-30, fig. 9-32**
    C5a/C3b, **fig. 2-38**
  definición, 47
  mecanismo, 29, **fig. 1-26**
  proteínas de fase aguda, 93, **fig. 2-52**
  relaciones evolutivas, **fig. 2-35**
Oral
  tolerancia, 480-482, 671, 698, **fig. 11-22**
    células T efectoras, 481
    desarrollo, 580
    mecanismos, 481
      células T reguladoras, 481
      factor de crecimiento transformador β, 481
    modelo experimental en animales, 481-482, **fig. 11-22**
    respuesta de IgE, 481
  vacunación, 738
    vacuna Sabin contra la poliomielitis, 698
Órgano, enfermedades autoinmunitarias específicas de, 611-612
Órganos, trasplante, terapia con alemtuzumab, 662
Ósea, médula. *Véase* Médula ósea
Ovárico, cáncer
    antígenos tumorales, **fig. 15-17**
    factor de crecimiento transformador β, síntesis, 677
Owen, Ray, 14
Oxígeno, radicales de, 48-49
    producción de fagocitos, **fig. 2-6**
    síntesis de macrófagos, 370

P
P, nucleótidos, 154
    reordenamiento de genes
      inmunoglobulina, **fig. 4-8**
      TCR, 156
p38, señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-35**
p40, gen/proteína
    alergias, 561
    ratones con supresión génica, 435
PA28
  activación de proteasomas, 185-186
  estructura, **fig. 5-4**
  unión a proteasomas, **fig. 5-4**
PADGEM. *Véase* P-selectina (CD62P)
Palatinas, amígdalas, 462-463, **fig. 11-5**
Paludismo (infecciones por *Plasmodium*)
  infección de eritrocitos, 136
  mecanismos de inmunidad, **fig. 10-16**
  relaciones con HLA-B, 207
  vacunas
    infecciones crónicas, 700
    inmunogenética “inversa”, 696-697, **fig. 15-31**
    necesidad, **fig. 15-26**
  variación de antígeno programada, 500
Páncreas, trasplante, **fig. 14-45**
Pancreáticas, células β, diabetes mellitus de tipo 1, **fig. 14-19**

Pancreático, cáncer, antígenos tumorales, **fig. 15-17**
Panencefalitis esclerosante subaguda, **fig. 1-35**
Paneth, células de, barreras de infección, 47
Papaína, división de anticuerpo, 114-115, **fig. 3-3**
Pápula y eritema. *Véase* Urticaria (pápula y eritema)
Parasitarios, gusanos (helmintos)
    fagocitos, 412
    mecanismos de inmunidad, **fig. 10-16**
    unión a eosinófilos, **fig. 9-33**
Parásitos, 41
Parasitosis, 1. *Véanse también infecciones específicas*
  células cebadas, 414-415
  eosinofilia, 415
  eosinófilos, 412
  presentación de antígenos por células dendríticas, 336
  respuesta de IgE, 414-415, 558
Parotiditis, vacuna con virus vivos atenuados, 695
Paroxística nocturna, hemoglobinuria, 81, 478
Particulados, antígenos, 736, 739
Pasiva, inmunización, **fig. A-42**
    definición, 405, 774
Pasteur, Louis, 1
Patógenos, agentes. *Véase* Infecciosos/patógenos, agentes
    modelos moleculares relacionados con (PAMP), 13, 54
Patología, 1
Patrón
  moléculas de reconocimiento de, 54-56
  receptores de reconocimiento de (PRR), 13, 54
pax-5, desarrollo de células B, 262, **fig. 7-10**
pBP/β-TG/NAP-2 (CXCL7), características, **fig. 2-46**
pBSF (CXCL12:SDF-1), características, **fig. 2-46**
PD-1 (muerte celular programada 1), 242-243
  inducción, 242-243
  señalización de ITIM, 243
PD-L1, 242-243
PD-L2, 242-243
PDZ, dominios, **fig. 6-2**
Pecado antigénico original, **fig. 10-27**
PECAM. *Véase* CD31 (PECAM)
Pénfigo vulgar
  autoanticuerpos, **fig. 14-14**
  cadherina epidérmica, **fig. 14-19**
  diseminación de epítopo, 616-617
  patogenia, **fig. 14-19**
  relación con HLA, **fig. 14-33**
  transferencia placentaria, **fig. 14-14**
Penicilina, alergia a, 572-573
    acoplamiento de proteína, 384
Pentadecactecol, contacto con hiedra venenosa, dermatitis, 587
Pentraxina, proteínas, 93
Pepsina, división de anticuerpo, 115, **fig. 3-3**
Péptido
  dominante, unión a, receptores de célula T, 205, **fig. 5-21**
  hendidura de unión a. *Véase bajo* MHC, moléculas
  longitud de, complejo MHC de clase I:péptido, 130, 132
"Péptido, edición de", HLA-DM, 194
Péptidos
  unión a MHC
    clase I. *Véase* MHC de clase I:péptido, complejo
    clase II. *Véase* MHC de clase II:péptido, complejo
  vacunas. *Véase* Vacunas
Pequeñas, proteínas G. *Véanse también tipos específicos*
    activación, **fig. 6-5**
    cascada de cinasa de MAP, **fig. 6-19**
    transducción de señales, 224
    vías de señalización, **fig. 6-5**
PerCP, **fig. A-17**
Perforina
  células T citotóxicas, 365-366, **fig. 8-37, fig. 8-38**
  deficiencia, 524
  desarrollo de células T, **fig. 7-46**
  mecanismo de acción, 365-366
  ratones con supresión génica, evasión inmunitaria de tumores, 674
Periarteriolar, vaina linfoide (PALS), 20, **fig. 1-19**
Peridinina, clorofila, proteína (PerCP), 752
Periférica, tolerancia, 602
    anergia, 602
    autoantígenos, 602
    células T, 303-304
      reguladoras, 602
    definición, 269, 601
    desarrollo, 303-304
    supresión, 602
Periférico, complejo de activación supramolecular (P-SMAC), sinapsis inmunitaria, 231
Periférico, tejido linfoide (secundario), 9-10, 20-22, 325-343, **fig.** 1-17
    APC, **fig. 8-10**
    células, 299
      dendríticas, 299
    células T
      activación, 426
      circulación, 386, **fig. 8-2**
      desarrollo regulador de células T, 506
    circulación de células B, 444
      células B indiferenciadas, 386-387
    citocinas/quimiocinas que controlan, **fig. 7-37**
    desarrollo, 300-301
      células B, 437, **fig. 7-39**
        anergia, 272
    efectos de la familia de factor de necrosis tumoral, 300-301
    estructura, 300-301
    funciones, 18-22
    linfocitos, 257-258, 299-308
    macrófagos, 340
    plasmablastos, 439
Peristaltismo, barrera contra infecciones, 47
Pertactina, vacuna contra tos ferina, 691
Pesadas (H), cadenas, inmunoglobulinas, 15-16, 113, **fig. 3-1, fig. 3-2** *Véase también* Constante, región (inmunoglobulinas)
      cadena α, 113, 161, **fig. 4-16**
      cadena δ, 113, 160, 161, **fig. 4-16**
        expresión génica, **fig. 4-18**
        expresión primaria, 160
        organización genómica, 163, **fig. 4-17**
      cadena ε, 113, 161, **fig. 4-16**
        organización genómica, **fig. 4-17**
        región de cambio (S_{ε}), **fig. 4-27**
      cadena γ, 113, 161, **fig. 4-16**
        isotipos de anticuerpos, 113
        organización genómica, **fig. 4-17**
        región de cambio (Sγ), **fig. 4-27**
        vías de señalización, **fig. 6-27**
      cadena δ, 113, 161, **fig. 4-16**
        desarrollo de células B, **fig. 7-6, fig. 7-45**
        expresión génica, **fig. 4-18**
        organización genómica, **fig. 4-17**
        pre-BCR, **fig. 7-7**
        región de cambio (S_{ε}), **fig. 4-27**
      desarrollo de células B, **fig. 7-6, fig. 7-45**
        edición de receptor, 271
      estructura, 113-114
      IgM unida a membrana, cadenas accesorias invariables, **fig. 6-9**
      isotipos, 113. *Véanse también isotipos específicos*
        diferenciación, 160-161
      recombinación V(D)J, cadenas ligeras *vs.*, 149-150
      región variable. *Véase* Variable, región (inmunoglobulinas), cadena pesada (V_H)
      reordenamientos génicos. *Véase* Génicos, reordenamientos, inmunoglobulinas
      segmentos génicos, 147, 153, **fig. 4-12**
        construcción, **fig. 4-2**
        números, **fig. 4-3**
        organización genómica, 163, **fig. 4-4**
      transmembrana *vs.* secretada, 163-164
Pesados, metales, inducción de enfermedad autoinmunitaria, 636
Peyer, placas de, 21-22, 300, 462, 463-464, **fig. 11-4, fig. 11-6**
    áreas dependientes de células T, **fig. 11-6**
    células dendríticas, 465
    células del micropliegue (M). *Véase* Micropliegue (M), células (multifenestradas), 300, 464, **fig. 11-6**
    centros germinales, **fig. 11-6**
    desarrollo, **fig. 7-37**
      LT-β (LT-$\alpha_2\beta_1$), 301
    epitelio relacionado con folículos, 300
    estructura, **fig. 1-20**
    plasmablastos, 439
PH, dominios, **fig. 6-2**
pH, interrupción de anticuerpo-antígeno, 121
Piel
  barrera para infecciones, 46, 47
  células T γ:δ, **fig. 7-23**
  rechazo de injerto de, agnatos, 722
  rutas de infección, **fig. 2-2, fig. 2-5**
Pilina, *Neisseria gonorrhoeae,* 500
Pilosas, células, leucemia, tratamiento con inmunotoxina, 684
Piógena, artritis, pioderma gangrenoso, y acné (PAPA), 589
Piógenas, infecciones bacterianas
    deficiencia de C3, 478
    definición, 49
    eliminación normal, 509-510
    inmunodeficiencia, 508
    opsonización, 509-510
PIR-B, ITIM, **fig. 6-29**
Pirexia (fiebre), **fig. 2-51**
  definición, 92
Pirina, fiebre familiar del Mediterráneo, 588

Pirógenos, endógenos, 92, **fig. 2-51**
Placentaria
  barrera, tolerancia fetal, 647-648
  transferencia
    enfermedades autoinmunitarias, 613-614, **fig. 14-5, fig. 14-14**
    transferencia de inmunoglobulina, **fig. 4-16**
      isotipos, **fig. 9-19**
      transporte de IgG, 403
Plaqueta(s)
  integrina, **fig. 14-19**
  precursores, **fig. 1-3**
  receptores Fc, **fig. 9-30**
Plaquetas, factor activador de (PAF)
    células cebadas, 568, **fig. 13-12**
    inflamación, 52
    liberación de eosinófilos, **fig. 13-13**
Plasma, 28
  definición, 740
Plasmablastos
  desarrollo, 387-388, 439
    células B, **fig. 7-45**
  moléculas de superficie celular, 388
  propiedades, **fig. 9-8**
  tejido linfoide periférico, 439
  ultraestructura, 387-388
Plasmacitoides, células dendríticas. *Véase* Dendríticas, células
Plasmática, antígeno-1 de célula, desarrollo de células B, **fig. 7-45**
Plasmáticas, células, 9, **fig. 1-3**
    circulación, **fig. 9-9**
    definición, 111, 379
    desarrollo, 379, 381, 387-388, 395-396, 437, **fig. 7-1, fig. 9-1, fig. 9-3, fig. 9-11, fig. 10-14**
      células B, **fig. 7-45**
      citocinas, 388
      IL-6, 388
      médula ósea, 396
    distribución, **fig. 10-15**
    lapso de vida, 438
    producción de anticuerpos, **fig. 10-15**
    propiedades, **fig. 9-8**
    respuesta inmunitaria primaria, **fig. 9-9**
    tejido linfoide relacionado con el intestino, 366, **fig. 11-10**
    ultraestructura, 387-388
      retículo endoplásmico rugoso, **fig. 1-23**
Plasmodium falciparum. Véase Paludismo (infecciones por *Plasmodium*)
Pneumocystis jiroveci (antes *P. carinii*)
  sida, 369, 540
    terapia retrovírica combinada, **fig. 12-28**
  síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X, 513
Población, dinámica de, células B, **fig. 7-39**
Poisson, distribución, cultivo de dilución límite, 763
pol, 534, **fig. 12-24**
Pol, proteína, **fig. 12-25**
Polen, alergias por, 557-558
    HLA OR, 562
Poliacrilamida, gel de, electroforesis en (PAGE), 754-756, **fig. A-19**
Poliadenilación, **fig. 4-18, fig. 4-19**
Policlonal, activación, antígenos independientes del timo, 396-397
Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), 296-297, 603, 627, **fig. 14-4**
  base genética, 603, 627, **fig. 14-30**
Polietilenglicol (PEG), producción de anticuerpo monoclonal, **fig. A-15**
Poligenia, genes del MHC, **fig. 5-16**
Poligenicidad, MHC, 196
Polimerasa, reacción en cadena de la (PCR), espectrotipificación, 767, **fig. A-34**
Polimérico, receptor de inmunoglobulina (receptor poli-Ig), 470, **fig. 9-20**
    transporte de IgA, 402
Polimorfismos
  definición, 200
  MHC. *Véase* MHC (complejo principal de histocompatibilidad)
Polimorfismos génicos de un solo nucleótido (SNP), enfermedades autoinmunitarias, 629-630
Polimorfonucleares, leucocitos. *Véase* Granulocito(s)
Poliovirus, **fig. 10-16**
  ruta de infección, 478
  vacuna, 687-688
    campaña de inmunización exitosa, **fig. 1-35**
    programas de vacunación, **fig. 15-25**
    respuesta de anticuerpo, 690
    virus vivos atenuados, 695
Polisacáridos capsulares, 50
  anticuerpos de células B-1, 102, **fig. 2-62**
  fagocitosis, 411-412
  Haemophilus, 692
  Neisseria meningitidis, 692
  respuesta de antígeno TI, **fig. 9-17**
  Streptococcus pneumoniae, 692
  vacunas, 691-692, **fig. 9-5**
  variación antigénica, 498, **fig. 12-1**
Pollos
  diversificación de anticuerpos, **fig. 4-26**
  reordenamientos de genes de inmunoglobulina, 726, **fig. 16-10**
Poros, membrana, 77-78, **fig. 2-41**
Portadoras, proteínas, de haptenos, 737
Poscapilares, vénulas, **fig. 1-18**
Posestreptocócica, glomerulonefritis, 635
Positiva, selección
    células B, **fig. 9-11**
    definición, 258
    desarrollo de células T. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
    hipermutación somática, 391-392, 392
Poxvirus, explotación de respuesta inmunitaria, **fig. 12-5**
Pre-B, célula(s). *Véase* Célula(s) B, desarrollo
    factor estimulante del crecimiento de (PBSF: SDF-1:CXCL12), **fig. 2-46**
    leucemia de, **fig. 7-41**
    receptor de, **fig. 7-7, fig. 7-19**
Pre-célula T, receptor de. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
Precipitina, reacción de, 744-745, **fig. A-9**
    medición de valencia de anticuerpo, 745, **fig. A-10**
Prednisona, 656
Pre-linfocito citolítico natural, linfopoyesis, **fig. 7-2**
Preparación, definición, 324, 736
Primaria, inmunización, definición, 736
Primaria, respuesta inmunitaria, **fig. 10-17**
    definición, 421, 736
    fases, **fig. 10-28**
    infecciones víricas, **fig. 2-55**
    maduración de afinidad, **fig. 10-20**
    mediada por células, definición, 324
    respuesta inmunitaria secundaria *vs.*, 442
      hipermutación somática, 445
      humoral, **fig. 10-18**
Primarias, enfermedades de inmunodeficiencia, 507
Primario, enfoque, células B, **fig. 9-7**
Primarios, folículos linfoides, 388, **fig. 10-14**
Primordial, célula
    factor de (SCF)
      desarrollo de células B, 261, **fig. 7-3**
      desarrollo de células cebadas, 567
    cinasa 1 de (STK1). *Véase* FLT3
Primordiales, células
    desarrollo
      células B, **fig. 7-45**
      células T, **fig. 7-46**
    hematopoyéticas, **fig. 1-3**
    línea B, **fig. 7-6**
    origen de los linfocitos, **fig. 1-7**
Privilegiados, sitios, evasión inmunitaria de tumores, 677-678, **fig. 15-14**
Pro-B, célula(s). *Véase* Célula(s) B, desarrollo
Procainamida, efectos secundarios, 636
Pro-caspasa 3, vías de señalización, **fig. 6-31**
Pro-caspasa 8, vías de señalización, **fig. 6-31**
  receptor de TNF, **fig. 16-4**
Profiláctica, vacunación, VIH, 543-544
Progenitor común, de granulocito/megacariocito/eritrocito, **fig. 7-2**
Programada, muerte celular. *Véase* Apoptosis
Proinflamatorias, citocinas, células dendríticas plasmacitoides, 338-339
Proliferación, valoración
    caracterización de linfocitos 722, 769-770, 775, **fig. A-37, fig. A-39**
    mitógenos, 769, **fig. A-36**
Properdina (factor P). *Véase* Factor P (properdina)
Propios, antígenos, 18
    afinidad baja sin entrecruzamiento, **fig. 7-12**
    desarrollo de células B, 269, **fig. 7-12**
      anergia, 269, **fig. 7-12**
    linfocitos autorreactivos, autotolerancia, 603-605
    moléculas del MHC clase II, 193
    receptores autorreactivos, deleción, 15, 18
    receptores de célula NK, 97-99
Prostaglandina D2, secreción por células cebadas, 414, 568-569
Prostaglandina E_2
  bacterias comensales, respuesta a, 483
  inducción de tolerancia de mucosas, 483, **fig. 11-24**
Prostaglandina(s)
  inflamación, 52
  liberación
    células cebadas, 568-569
    eosinófilos, 569
  reacciones alérgicas de fase tardía, 572
Proteasa, inhibidores de, infección por VIH, 540
Proteasas
  ácidas, procesamiento de antígenos, 191
  división de anticuerpo, 114-115

- Proteasomas, 184-186
  - activación, PA28, 185-186
  - estimulación de interferón, 184
  - gen, inducción de interferón, 198-199
  - unión a PA28, **fig. 5-4**
- Protectina. *Véase* CD59 (protectina)
- Protectora, inmunidad, 2, 440
  - componentes, **fig. 10-17**
  - contra agentes patógenos específicos, **fig. 10-16**
  - medición, 775-776
  - transferencia, 773-774, **fig. A-42**
  - valoración, 772-773
- Proteína A, 162
  - cromatografía de afinidad, 747
  - purificación de anticuerpo, 747, 754
  - *Staphylococcus aureus,* **fig. 4-16**
  - unión a
    - Fc, 162
    - isotipo de anticuerpo, **fig. 4-16**
- Proteína D, unión a Fc, 162
- Proteína G, unión a Fc, 162
- Proteína(s)
  - antígenos, 736
  - degradación, transducción de señales, 226-227
  - dominios
    - de interacción, 222
    - SH2. *Véase* SH2, dominios (homología Src 2)
  - fosforilación, 220
  - purificación, 754-755, **fig. A-19**
    - anticuerpos, 756-758
    - cromatografía por afinidad, 753, 756
    - dodecilsulfato de sodio, **fig. A-19**
    - electroforesis en gel de poliacrilamida, 754-756, **fig. A-19**
- Proteínas de fase aguda, **fig. 2-51**
  - definición, 92
  - inducción de síntesis, **fig. 2-52**
- Proteincinasa C (PKC), 236, **fig. 6-18**
- Proteincinasa C-0 (PKC-0)
  - activación de factor de transcripción NFκB, 237-238, **fig. 6-22**
  - vías de señalización, **fig. 6-17**
- Proteincinasa(s). *Véase también cinasas específicas*
  - definición, 220
  - transducción de señales, 220-221
- Proteínica, desnutrición, inmunosupresión, 526
- Proteínico purificado, derivado (PPD), *Mycobacterium tuberculosis*, **fig. 9-18**
- Proteolipídica, proteína, esclerosis múltiple, 623, **fig. 14-19**
- Proteolíticas, enzimas (proteasas)
  - división de anticuerpos, **fig. 3-3**
  - procesamiento de antígenos, **fig. 5-8**
- Protozoarios, mecanismos de inmunidad, **fig. 10-16**
- P-selectina (CD62P), 88-89
  - características, **fig. 2-47**
  - expresión, 327
    - activación de células endoteliales, 425
  - extravasación, 88-89, 516
  - unión a sialil-Lewis^X, 516
- P-selectina, ligando 1 de glicoproteína (PSGL-1), 443
- *Pseudomonas,* toxina, inmunotoxinas, 684
- Psoriásica, artropatía, tratamiento, 665
- Psoriasis, tratamiento, 668, **fig. 15-9**
- *PTPN22,* gen/proteína, 630
- pTα, cadena invariable
  - desarrollo de células T, 279, **fig. 7-25, fig. 7-46**
  - pre-TCR, 279, 285
- PU.1, desarrollo de células B, **fig. 7-4**
- Pulmonar, factor parecido a Kruppel (LKLF), desarrollo de célula T, **fig. 7-25**
- Pulmonares, células epiteliales, expresión de receptor de eotaxina (CCR3), 575
- Pulmones, trasplante, **fig. 14-45**
- PUMA, inhibición de la apoptosis, 249, **fig. 6-34**
- Purina, fosforilasa de nucleótido de (PnP), deficiencia, 518-519
- Pus, fagocitosis, 49
- PX, dominios, **fig. 6-2**

Q

- Quemaduras, 45
- Queratinocitos
  - expresión de CCL27 (CTAK), 434, **fig. 10-10**
  - liberación de citocinas, **fig. 2-21**
- Quimasa, liberación de células cebadas, 568, **fig. 13-12**
- Quimiocina de tejido linfoide secundario (SLC). *Véase* CCL21 (quimiocina de tejido linfoide secundario:SLC)
- Quimiocinas. *Véanse también tipos específicos*
  - captación de antígeno por el GALT, 465
  - características, **fig. 2-46**
  - desarrollo de tejido linfoide, **fig. 7-37**
  - direccionalidad de linfocitos, 90
    - células B, 437-438
    - células T, 432-434
    - ganglios linfáticos, 300, 302-303
  - estructura, **fig. 2-45**
  - extravasación/diapédesis de linfocitos, **fig. 8-4**
  - fagocitos, 82, 83-86
  - funciones efectoras, 84-86
    - extravasación, **fig. 2-12**
    - inflamación, **fig. 2-11**
    - reacciones
      - alérgicas de fase aguda, 572
      - hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-27, fig. 13-30**
    - rechazo crónico de injerto, 644
  - receptores, 84-86, 94, **fig. 8-35**
    - estructura, **fig. 2-45**
  - síntesis
    - células cebadas, 568-569, **fig. 13-12**
    - eosinófilos, **fig. 13-13**
    - liberación inducida por agentes patógenos, 58-59
    - macrófagos, 10, 425, **fig. 1-8**
- Quimiotaxis, eosinófilos, 569-570

R

- Rab27a GTPase, mutaciones, 524
- Rábano (*Raphanus sativus*), defensinas, **fig. 16-2**
- Rabia, virus, superantígenos, 207
- Rac, vías de señalización, 224
- Radiación, sensible a, inmunodeficiencia combinada grave (RS-SCID), 152
- Radiación de médula ósea, quimeras con, 777
- Radioinmunovaloración (RIA), 741-742, 746-747
  - anticuerpos antiinmunoglobulina, 746-747
  - medición de inmunidad protectora, 775
  - pruebas para VIH, 774-775
- Radioisótopos, terapia contra tumores, 684, **fig. 15-23**
- RAET1, proteínas, 209
- Raf, cinasa de, como segundo mensajero, **fig. 6-4**
- RAG, proteínas
  - aspectos evolutivos, 711
  - deficiencia, **fig. 12-14**
    - evolución de infección, **fig. 10-3**
  - desarrollo de células B, 262-263, 266, **fig. 7-10, fig. 7-45**
    - células B reactivas contra antígenos propios, **fig. 7-13**
  - desarrollo de células T, 285, **fig. 7-25, fig. 7-46**
  - generación de diversidad de unión, **fig. 4-8**
  - genes
    - defectos, 519
    - transposón *vs.*, **fig.** 16-9
  - mutaciones, 152
  - ratones con supresión génica, 152, 779-781
    - inmunoevasión tumoral, 674
  - recombinasa V(D)J, 150, **fig. 4-7**
  - transposones *vs.*, 152
- RAG, recombinasa
  - evolución, 724-725
  - transposasa *vs.*, 725
- RANTES. *Véase* CCL5 (RANTES)
- Rapamicina (sirolimús), 656, 658-659
  - mecanismo de acción
    - células T, 660-661
    - efectos de citocinas, 661
    - IL-4, 661
    - IL-6, 661
    - inhibición de IL-2, 346, 661
    - vías de señalización, 660-661
  - terapia combinada, 619
- *Raphanus sativus* (rábano), defensinas, **fig. 16-2**
- Ras
  - activación, **fig. 6-5**
    - células B. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
    - células T. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
  - cascada de cinasa de MAP, 235-236
  - vías de señalización, 224, 235-236
    - célula T, **fig. 6-18**
- Ras guanil, proteína liberadora de (RAS-GRP), **fig. 6-17**
- Ras-cinasa de MAP, vía de
  - CD28, 242
  - vías de señalización de citocina, 248
- RasGRP, vías de señalización de célula T, 236
- Ratón
  - organización de genes del MHC, **fig. 5-11**
  - receptores de tipo Toll, 715
  - virus tumoral mamario, superantígenos, 207
- Reactiva, artritis, infecciones, 635, **fig. 14-37**
- Receptor
  - edición. *Véase* Célula(s) B, desarrollo
  - endocitosis mediada por, procesamiento de antígenos, 190
  - fagocitosis mediada por, captación de antígenos por célula dendríticas, 334, **fig. 8-12**
- Receptores, 220-221. *Véanse también receptores específicos*
  - acoplados a proteína G. *Véase* G, proteína, receptores acoplados a

  actividad de cinasa intrínseca, 220, **fig. 6-1**
  autoinmunidad, 620-621, **fig. 14-21, fig. 14-22, fig. 14-23**
  reconocimiento de patrones, 54-56
  respuesta inmunitaria
    adaptativa, **fig. 2-13**
    innata, 53-60, **fig. 2-13**
  tirosincinasas unidas de manera no covalente, 220, **fig. 6-1**
Recesivos
  defectos de genes, enfermedades de inmunodeficiencia, 508-509
  genes letales, ratones con supresión génica, 781, **fig. A-47**
Recolectores, receptores, 48, 55
    macrófagos, 340, **fig. 2-8**
Recombinación
  cambio
    células B *vs.* células T, **fig. 4-28**
    isotipo, **fig. 4-27**
  homóloga, 779, **fig. A-45**
  regla 12/23, **fig. 4-5**
  somática. *Véase* Somática, recombinación
  V(D)J. *Véase* V(D)J, recombinación
Recombinación, secuencias de señal de (RSS), **fig. 4-5**
    evolución, 725
    mecanismo de acción, **fig. 4-7**
    recombinación V(D)J, 148, 150
    reordenamientos de genes de TCR, 156
Recombinante, tecnología de DNA, vacunas con agentes vivos atenuados, 695, **fig. 15-30**
Reconocimiento ligado
  activación de células B, 383
  eficacia de vacuna, 384
  tolerancia a lo propio, 384
Recurrentes, infecciones, enfermedades de inmunodeficiencia, 507-508
Redondos, gusanos, mortalidad, **fig. 11-2**
Reed-Sternberg, células de, 310
Regiones de cambio, 173-174, **fig. 4-27.** *Véanse también tipos específicos*
Reguladora, tolerancia, 607-608
Reguladoras, células T (T_{reg}), 9, 354-356, 430, 506-507. *Véase también* T_R1, célula(s)
    autotolerancia, 607-609, **fig. 14-2, fig. 14-9**
      tolerancia
        de mucosas, 483, **fig. 11-24**
        oral, 481
        periférica, 602
    bacterias comensales, respuesta a, 483
    desarrollo, 293, 354, 506
    diferenciación, 350
    enfermedades/trastornos
      alergias, 565
      colitis autoinmunitaria, **fig. 14-10**
      infección por virus del herpes simple, 507
      infecciones por helmintos intestinales, 488
      leishmaniasis, 506-507
    factor de transcripción FoxP3, 354-355, 355, 427
    funciones efectoras, 351, **fig. 8-1, fig. 8-27**
    indolamina-2,3-dioxigenasa, 565
    inducción, 668-669
      anticuerpos anti-CD3, 668-669
      inmunoevasión tumoral, 676
      tratamiento de alergias, 581, **fig. 13-25**
    moléculas efectoras, **fig. 8-33**
    producción de citocinas
      IL-10, 354, 355
      TGF-β, 354, 355
    respuesta inmunitaria adaptativa, 354-356
    selección de agonista, 475
Reovirus, ruta de infección, 478
Reproducción, vías de la
    células T γ:δ, **fig. 7-23**
    ruta de infección, 423
    vía de infección, **fig. 2-2**
Respiratoria, explosión, **fig. 210**
    fagocitosis, 48-49
Respiratorias, vías
    administración de antígenos, 738
    ruta de infección, 423, **fig. 2-5**
      barreras, 45-47, 47
    síntesis/secreción de IgA, 402-403
Respiratorio, virus sincitial (RSV), 506
    bronquiolitis, 506
    incidencia de alergia, 564, **fig. 13-10**
Respuesta inmunitaria, 2
  adaptativa. *Véase* Adaptativa, respuesta inmunitaria
  componentes, **fig. 1-4.** *Véanse* también componentes específicos
  defectos. *Véanse* Autoinmunitarias, enfermedades; Inmunodeficiencia
  discriminación de lo propio y de lo extraño, 599, 600-601. *Véanse también* Autoinmunitarias, enfermedades; Antígenos propios, tolerancia a
  evolución, **fig. 16-1**
  fase tardía, **fig. 10-28**
  fases, 39-40, **fig. 2-1, fig. 10-28**
  fracaso, 497-553. *Véase también* Inmunodeficiencia
    evasión. *Véase* Inmunitaria, evasión
    patogenia, 506
  funciones efectoras, 3
  genes. *Véase también* MHC (complejo principal de histocompatibilidad)
    defectos, 202
  inducida temprana, 39, **fig. 10-28**
  infección por VIH, **fig. 12-28**
  inmediata, **fig. 10-28**
  innata. *Véase* Innata, respuesta inmunitaria
  manipulación, 655-708, 777-782. *Véanse también fármacos específicos*
    anticuerpos. *Véase* Anticuerpos, terapia con
    infecciones, 687-702
    inmunosupresores. *Véase* Inmunosupresores
    vacunas. *Véanse* Vacunaciones; Vacunas
  mediciones *in vivo,* 773-774
  mucosas. *Véase* Mucosas, tejido linfoide relacionado con (MALT)
  primaria. *Véase* Primaria, respuesta inmunitaria
  protectora. *Véase* Protectora, inmunidad
  regulación, 3
  secundaria. *Véase* Secundaria, respuesta inmunitaria
  sistemas de redundancia, 508-509
Restricción, enzimas de, análisis, **fig. 4-1**
Reticular, epitelio, timo, 275
Retículo endoplásmico rugoso, células plasmáticas, **fig. 1-23**
Retinoico, ácido, circulación de linfocitos en el MALT, 46
Retrógrada, translocación, estimulación por citomegalovirus, 190
Retrovirus
  integrasas, recombinación V(D)J *vs.*, 150
  ruta de infección, 478
Reumática, fiebre, 636
    antígenos de la pared celular de *Streptococcus*, **fig. 14-19**
    infecciones, **fig. 14-37**
    patogenia, **fig. 14-19**
Reumatoide
  artritis, **fig. 14-1**
    células T CD4, 625
    citocinas, 625
    factor reumatoide, 625, **fig. 14-19**
    genética, 629
    patogenia, 617, 625, **fig. 14-19, fig. 14-28**
      células T, 617, 625
    prevalencia, 600
    relación con el HLA, 625, **fig. 14-33**
    tratamiento
      anakinra, 665
      anticuerpos anti-CD4, 667
      anticuerpos anti-TNF, 665, **fig. 15-7**
      bloqueo de IL-1, 665
      etanercept, 665
      infliximab, 665
  factor
    artritis reumatoide, 625, **fig. 14-19**
    autoantígeno, 605
    crioglobulinemia esencial mixta, **fig. 14-19**
Rev, elemento de respuesta, 536, 537
    gen, **fig. 12-24**
    unión a Crml, 537
R-Ficoeritrina (PE), **fig. A-17**
  inmunofluorescencia indirecta, 752
RFX5, gen/proteína, mutaciones, 521
RFXANK, gen/proteína, mutaciones, 521
RFXAP, gen/proteína, mutaciones, 521
Rhesus (Rh), grupo sanguíneo
    anemia hemolítica autoinmunitaria, **fig. 14-19**
    incompatibilidad
      detección, 748
      prueba de Coombs, 748, **fig. A-14**
Rho, vías de señalización, 224
Ricina A, inmunotoxinas, 684
RICK, sistema inmunitario de mucosas, 478
Rickettsia, 41, **fig. 10-16**
RIG-I, expresión de interferón, 94
Rinitis alérgica. *Véase* Alérgica, rinitis (fiebre del heno)
Riñón
  expresión del MHC, **fig. 3-27**
  trasplante, **fig. 14-45**
Rinovirus, ruta de infección de mucosas, 698
RIP, señalización de receptor de TNF, 248, **fig. 6-32, fig. 16-4**
Rituximab (anti-CD20)
  tratamiento
    anemia hemolítica autoinmunitaria, 667
    crioglobulinemia esencial mixta, 667
    linfoma no de Hodgkin, 683, **fig. 15-23**
    lupus eritematoso generalizado, 667
RNA bicatenario, 94
Rodamiento, adherencia por, 515-516

Rodamina, 752, **fig. A-17**
Rodopsina, **fig. 2-45**
Rojo de Texas, **fig. A-17**
  inmunofluorescencia indirecta, 752
Rojos, glóbulos. *Véase* Eritrocitos
Rotavirus, ruta de infección, 479
Rubéola, vacuna de virus vivos atenuados, 695
Rugoso, retículo endoplásmico, células plasmáticas, **fig. 1-23**

S
Sabin, vacuna contra la poliomielitis, vacunación oral, 698
Sacros, ganglios linfáticos, desarrollo, 301
Sal elevada, interrupción de anticuerpo-antígeno, 121
Salmonella, 476
  flagelina polimerizada, **fig. 9-18**
  ruta de infección, 406
Salmonella typhi
  choque séptico, 57
  daño hístico, 43
  interferencia con la respuesta inmunitaria, 480
  receptores de tipo Toll, **fig. 2-18**
  ruta de infección, 478
    mucosa, 698
Salmonella typhimurium
  choque séptico, 57
  ruta de infección, 478, **fig. 11-20**
  variación antigénica, 500
Sangre, tipificación de, 638, 643, 743-744
    pruebas de compatibilidad cruzadas, 638, 643
    hemaglutinación, **fig. A-8**
Sanguíneas, células. *Véanse también tipos de células sanguíneas específicos*
    anticuerpos, 617-619
    números producidos a diario, 18
    regulación de pérdida, 18
Sanguíneo, flujo, respuesta inflamatoria, 52
Sanguíneos, vasos
    efectos de la activación de células cebadas, **fig. 13-11**
    inflamación, 52
      permeabilidad, **fig. 1-8**
    lesión, 52
    reacciones de hipersensibilidad de tipo III, 583-584
Sarampión, virus
    incidencia de alergias, 564
    inmunosupresión, 504, 526
    mortalidad, **fig. 11-2**
    vacuna, 689
      campaña de inmunización exitosa, **fig. 1-35**
      necesidad, **fig. 15-26**
      virus vivos atenuados, 695
Sarampión/parotiditis/rubéola (MMR), vacuna, 689, 690
    programas de vacunación, **fig. 15-25**
    vinculación con autismo, 691
SARS (síndrome respiratorio agudo grave), 44
SBDS, gen, deficiencia, 515
Scatchard, análisis de, diálisis de equilibrio, 745, **fig. A-11**
SCF, receptor. *Véase* Kit (c-Kit:CD117)
scF$_V$, anticuerpos monoclonales, *vs.*, 751
Schistosoma mansoni, **fig. 10-16**
  eosinofilia, 415
  equilibrio de T_H1/T_H2, 701-702
  formación de granulomas, 506
  patología, 506
  unión a eosinófilos, **fig. 9-33**
  vacunas
    IL-2 adyuvante, 695
    infecciones crónicas, 700
    necesidad, **fig. 15-26**
scid, ratones, 152, 519
    evolución de infección, **fig. 10-3**
    injertos recíprocos de ratón *desnudo*, **fig. 7-17**
SDF-1 (CXCL12:pBSF). *Véase* CXCL12 (factor de crecimiento derivado de células del estroma: SDF-1)
Sec61, complejo, 189
Secreción, codificación de (SC), secuencia de, síntesis de IgM, **fig. 4-19**
Secretor, componente (SC), 402, **fig. 9-20**
    inmunoglobulina A secretora, 470
Secretora, IgA. *Véase* Inmunoglobulina A (IgA)
Secuencia, motivos de, residuos de fijación del MHC de clase I, 201
Secundaria, respuesta inmunitaria, **fig. 10-17**
    definición, 736
    maduración de la afinidad, **fig. 10-20**
    respuesta inmunitaria primaria *vs. Véase* Primaria, respuesta inmunitaria
Secundarias, enfermedades de inmunodeficiencia, 507, 526. *Véanse también enfermedades/trastornos específicos*
Secundarios, folículos, centros germinales, 388
Selectina(s), 87. *Véanse también tipos específicos*
  características, **fig. 2-47**
  extravasación de leucocitos, 88-89
  extravasación/diapédesis de linfocitos, **fig. 8-4**
Selectiva, deficiencia de IgA, **fig. 12-7**
Señal, unión de, **fig. 4-7**
    recombinación V(D)J, 150
Señales, transducción de
    balsas lipídicas, 225-226
    complejos multiproteínicos de señalización, 221-222
      dominios de interacción proteínica, 222
      fosfotirosinas, 222
      proteínas adaptadoras, 222, **fig. 6-3**
      proteínas de andamiaje, 222, **fig. 6-3**
    definición, 219
    degradación de proteínas, 226-227, **fig. 6-8**
    proteínas G pequeñas, 224, **fig. 6-5**
    reclutamiento de membrana, proteínas de señalización, 224-225, **fig. 6-8**
      fosforilación, 225, **fig. 6-8**
      reconocimiento de proteína G, 225, **fig. 6-8**
      unión a lípidos, 225, **fig. 6-8**
    segundos mensajeros de molécula pequeña, 222-223, **fig. 6-4**
      definición, 223
    terminación, 226-227, **fig. 6-8**
Señalización, lectinas de (SIGLEC)
    CD40, 363
    organización genómica, **fig. 2-57**
    receptores Fc, 411
Señalización, vías de, 219-256. *Véanse también componentes específicos*
    autoinmunidad, **fig. 14-32**
    células T citotóxicas, 366
    citocinas. *Véase* Citocinas(s)
    definición, 219
    desarrollo de células T, 293
    efectos, ciclosporina A, 659-660
      rapamicina, 660-661
      tacrolimús (FK506), 659-660
    receptores
      de antígeno. *Véase* también Antígeno, receptor de
      inhibidores de linfocitos citolíticos naturales, 98-99
Sensibilización, alergias, 519-566
Sepsis
  bacterias gramnegativas, **fig. 2-50**
  definición, 91
Séptico, choque, 91, **fig. 2-50**
    definición, 57
Serglicina, células T citotóxicas, **fig. 8-38**
Sérica, proteína amiloide (SAP), **fig. 2-52**
Serina
  esterasas de, liberación por células cebadas, 568
  proteinasa de, inhibidores de (serpinas), 79
Serina/treonina, cinasa, de inmunidad innata (SIIK), **fig. 16-3**
Seroconversión, infección por VIH, 529, 539, **fig. 12-28**
Serología, definición, 741
Seronegativos, individuos, desarrollo de sida, 530
Serotipos, 498, **fig. 12-1**
Serpinas (inhibidores de proteinasa de serina), 79
Seudogenes
  genes del MHC, **fig. 5-13**
  segmentos génicos V (variable), inmunoglobulinas, 147
Sexo, diferencias, ratones no obesos (NOD), **fig. 14-29**
Sézary, síndrome de, monoclonalidad, **fig. 7-43**
SH2, dominios (homología Src 2), **fig. 6-2**
    cinasas Src, **fig. 6-15**
    transducción de señales, 222, **fig. 6-3**
SH2D1A, gen, síndrome inmunoproliferativo ligado al cromosoma X, 523
SH3, dominios (homología Src 3), **fig. 6-2**
    cinasas Src, **fig. 6-15**
    transducción de señales, **fig. 6-3**
Shigella, 476
  interferencia con la respuesta inmunitaria, 480
  ruta de infección, 478, **fig. 11-21**
    de mucosas, 698
SHIP, ITIM, 242
SHP
  ITIM, 242
  vías de señalización de citocina, 247
Shwachman-Diamond, síndrome de, 515
Siálico, ácido, protección de antígeno, 55
Sialil-Lewis^X
  extravasación de leucocitos, 89, 516, **fig. 2-49**
  sulfatado, 89
    acción de los linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
    direccionalidad de células T, **fig. 8-5**
  unión a selectina, 516

- Sida, 34, 527-545. *Véase también* VIH
  - cáncer, 529
  - desarrollo, **fig. 12-19, fig. 12-28**
  - historia, 527
  - infecciones oportunistas, 529, 540, **fig. 12-26, fig. 12-27**
    - *Candida*, 540
    - citomegalovirus, 540
    - hepatitis C, 540
    - *Mycobacterium avium*, 540, **fig. 12-28**
    - *Mycobacterium tuberculosis*, 540
    - *Pneumocystis carinii*, 369, 540, **fig. 12-28**
    - terapia retrovírica combinada, **fig. 12-28**
    - varicela zoster, 540
    - virus del herpes del sarcoma de Kaposi, 540
  - mortalidad, 540, **fig. 12-26**
  - recurrencia de enfermedad latente, 424
- Siglec-H, células dendríticas plasmacitoides, 339
- Simios, virus de inmunodeficiencia (SIV), experimentos de vacunas, 545
- Simpática, oftalmía, 606, **fig. 14-8**
  - infecciones, **fig. 14-37**
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Véase* sida
- Singénicos, injertos, trasplante, 638
- Sistémica, anafilaxia, 566, 572, **fig. 13-2**
  - causa, **fig. 13-15**
  - mecanismo, **fig. 13-1**
- Sistémicas, enfermedades autoinmunitarias, 611-612
- Sjögren, síndrome de, 612, **fig. 14-1**
  - transferencia *in utero*, 614
- SLAM
  - interacciones con proteína relacionada con SLAM, 523
  - proteína relacionada con (SAP), 523
- SLC. *Véase* CCL21 (quimiocina de tejido linfoide secundario:SLC)
- SLID. *Véase* Grave, inmunodeficiencia combinada (SLID)
- SLP-76
  - vías de señalización de TCR, 233, **fig. 6-16, fig. 6-18**
  - ZAP-70, 233, **fig. 6-16, fig. 6-16**
- SOC, proteína, vías de señalización de citocina, 247
- Socioeconómico, nivel, enfermedades autoinmunitarias, 634
- Sodio, dodecilsulfato de (SDS), purificación de proteínas, **fig. A-19**
- Solitarios, folículos linfoides, tejido linfoide relacionado con el intestino, 462, 463-464
- Somática
  - diversificación, teoría de, 143
  - terapia génica, 525-526
  - recombinación, 145-146
    - células B *vs,* células T, **fig. 4-28**
    - definición, 144
    - genes de inmunoglobulina, **fig. 4-2**
    - genes de TCR, **fig. 4-10**
    - unión de segmentos génicos V/J, 145
- Somática, hipermutación, 167, 169-171, **fig. 4-21, fig. 4-25**
  - CDR, 392
    - CDR1, **fig. 4-25**
    - CDR2, **fig. 4-25**
    - CDR3, **fig. 4-25**
  - células B, 390-392
    - células T *vs.*, **fig.** 4-28
    - de memoria, 445-446
    - producción de células B reactivas contra antígenos propios, 604, **fig. 14-6**
  - células B *vs.* células T, **fig. 4-28**
  - centros germinales, 388, 390-392, 437, **fig. 9-11**
  - definición, 143
  - evolución, 726-727
  - generación de diversidad, 153, **fig. A-13**
  - mecanismo de acción, 168, **fig. 4-24**
  - mutaciones puntuales, 390
  - nociva, eliminación mediante fagocitosis, 390-391
  - respuesta inmunitaria secundaria, **fig. 10-18**
    - respuesta inmunitaria primaria *vs.*, 445
  - selección
    - negativa, 391-392
    - segura, 391-392, 392
- Somáticos, reordenamiento génico
  - evolución, 725
  - linfopoyesis. *Véase* Linfopoyesis
- Southern, hibridación de, **fig. 4-1**
  - análisis de tumor
    - células B, **fig. 7-39**
    - células T, **fig. 7-39**
- SP-A, 54
- SP-D, 54
- Src, homología, 2. *Véase* SH2, dominios (homología Src 2)
- Src, homología, 3. *Véase* SH3, dominios (homología Src 3)
- Src, tirosincinasas
  - activación, **fig. 6-15**
  - balsas lipídicas, **fig. 6-7**
  - dominio SH2, **fig. 6-15**
  - dominio SH3, **fig. 6-15**
  - ITAM, 239
  - TCR, vías de señalización, 231-233
- *Staphylococcus,* bacterias extracelulares, 41
- *Staphylococcus aureus,* **fig. 9-23, fig. 10-16**
  - anticuerpos, 439
  - proteína A. *Véase* Proteína A
  - proteína G, 162
  - superantígenos, **fig. 5-22**
- STAT1, ratones con supresión génica, 674
- STAT3, defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
- STAT4, defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
- STAT6
  - desarrollo de células T_H2, 353
  - ratones con supresión génica, 565
- STATS. *Véase* JAK/STAT, vía de señalización
- *Streptococcus*
  - antígenos de pared celular, fiebre reumática, **fig. 14-19**
  - bacterias extracelulares, 41
- *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), **fig. 10-16**
  - agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X, 510
  - anticuerpos, 439
    - “naturales”, 102
  - células B B-1 y, 102
  - daño hístico, 43
  - evasión inmunitaria, 498
  - polisacáridos capsulares, 692
    - antígenos independientes del timo, **fig. 9-18**
  - programas de vacunación, **fig. 15-25**
  - serotipos, 498, **fig. 12-1**
- *Streptococcus pyogenes,* **fig. 9-23**
- *Strongyloides,* mastocitosis, 415
- Subcutánea (s.c.), inyección, 738
- Subunidades, vacunas de, VIH, 544
- Sueño, enfermedad del, 500
- Suero, enfermedad del, 584-585, 622
  - definición, 735
  - después de administración de globulina antilinfocito, 661
  - evolución, **fig. 13-27**
  - mecanismo, **fig. 13-1**
- Sulfatado sialil-Lewis^X. *Véase* Sialil-Lewis^X
- Superantígenos, 206-207, **fig. 5-22.** *Véanse también antígenos específicos*
  - bacteriana, **fig. 5-22**
  - definición, 504
  - enterotoxinas estafilocócicas, 504
  - participación en enfermedades, 207
  - producidos por, 206
  - síndrome de choque tóxico, 207
  - supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa, 207
  - toxina-1 de síndrome de choque tóxico, 504
  - unión a células T, 206-207
    - dominio variable de TCR, 206
  - unión al MHC, 206-207
  - virus
    - de Epstein-Barr, 207
    - rabia, 207
    - tumor mamario de ratón, 207
- Superficial, resonancia de plasmón (SPR), 767-769, **fig. A-35**
- Superficie, marcadores de. *Véase* Celular, marcadores de superficie
- Superóxido
  - anión, 48-49
    - generación, **fig. 2-10**
  - dismutasa, **fig. 2-10**
- Supramolecular, complejo de activación (SMAC)
  - célula T-célula B CD4, **fig. 8-31**
  - central, 231
  - formación
    - cambios del citoesqueleto, 357-358
    - centro organizador de microtúbulos, 358
  - interacciones entre células T efectoras y células diana, 357-358
  - periférico, 231
- Supresión génica, ratones con, 779-782, **fig. A-45, fig. A-46**
  - células primordiales embrionarias, 779, **fig. A-46**
  - desoxinucleotidiltransferasa terminal, 152
  - enfermedades autoinmunitarias, 628-629, **fig. 14-32**
  - enzimas de recombinación V(D)J, 152
  - genes recesivos letales, 781, **fig. A-47**
  - proteínas RAG, 152
  - proteincinasa dependiente de DNA, 152
  - recombinación homóloga, 779, **fig. A-45**
  - sistema
    - bacteriófago P1, 781-782, **fig. A-48**
    - recombinasa de Cre-lox, 782, **fig. A-48**

Surfactantes, proteínas, 47, **fig. 2-52**
    acciones, 93
Sushi, dominio, 80
Syk, tirosincinasa
    activación, **fig. 6-24**
      de BLNK, 240
    células B. *Véase* Célula B, receptores de (BCR), vías de señalización
    ITAM, 239
Syk/ZAP-70, activación de ITAM, **fig. 6-16**

T
T, célula
    círculos de excisión de reordenamiento de receptor de célula T (TREC), 156
      infección por VIH, 542
    fosfatasa de (TCPTP), vías de emisión de señales de citocina, 247
T, célula(s). *Véase* Célula(s) T
T, linfocitos. *Véase* Célula(s) T
T10, reconocimiento de células T $\gamma:\delta$, 208
T22, reconocimiento de células T $\gamma:\delta$, 208
Tacrolimús (FK506), 656, 658-659
  activación de NFAT, 234
  derivación, 658
  efectos adversos, 659
  IL-2, efectos sobre la, 346
  mecanismo de acción, 658-659, **fig. 15-3, fig. 15-4**
    fijación a la proteína de unión FK, 659
    vías de señalización, 659-660
  trasplante, 644
TAK1, señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-35**
TAP. *Véase* Transportadores asociados con procesamiento de antígenos (TAP)
TAP, genes
    inducción de interferón, 198
    mutaciones, 521
    ubicación, 198
TAPA-1 (CD81), complejo correceptor de célula B, **fig. 6-25**
Tapasina (TAPBP)
  gen, **fig. 5-11**
    inducción de interferón, 198
    ubicación, 198
  generación del complejo MHC de clase I:péptido, 188, **fig. 5-5**
TARC. *Véase* CCL17 (TARC)
Tardía, fase, alergias. *Véase* Alergias
Tardías, células pro-B, **fig. 7-45**
Tardío, hipersensibilidad de tipo. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo IV
Tat, gen/proteína, 536, **fig. 12-24, fig. 12-25**
    unión a
      ciclina T1, 536
      cinasa 9 dependiente de ciclina, 536
TBK1, señalización de receptor de tipo Toll, **fig. 6-36**
TCF1 (factor-1 de célula T), desarrollo de célula T, **fig. 7-25**
TCP- 1, complejo de anillo de (TRiC), 186
Tec, cinasas
    activación de fosfolipasa C-γ, 234-235, **fig. 6-16**
    unión a BLNK, 240
    vías de señalización, **fig. 6-18**
TECK (CCL25), circulación de linfocitos en el MALT, 468, **fig. 11-12**
Tejido, proteínas específicas, selección negativa de células T, 296
Tempranas, células pro-B, desarrollo de células B, **fig. 7-45**
Temprano
  factor de células B, 261, **fig. 7-10**
  progenitor linfoide (ELP), 260, **fig. 7-2**
Teñible, macrófagos de cuerpo, 392
    hipermutación somática nociva, 390-391
Terciaria, respuesta inmunitaria, definición, 736
Terminal, desoxinucleotidiltransferasa (TdT)
    adición de nucleótidos N, 155
    desarrollo
      células B, **fig. 7-10, fig. 7-45**
      células T, 285, **fig. 7-25, fig. 7-46**
    ratones con supresión génica, 152
    recombinación V(D)J, 150
    reordenamientos génicos de inmunoglobulina, **fig. 4-7, fig. 4-8**
Tétanos. *Véase Clostridium tetani*
T_H0, células, secreción de citocinas, **fig. 8-34**
T_H1, célula(s), 324. *Véanse también* CD4, célula(s) T; Auxiliares, célula(s) T
    desarrollo, 426-429
      citocinas, **fig. 2-44**
      IL-12, 559
      interferón-γ, 559
      vía de señalización JAK/STAT, 353
    diferenciación, 350, 352-353
      citocinas, 352-353
      IL-12, 434, **fig. 10-12**
      influencia de los agentes patógenos, 426, **fig. 10-5**
      regulación, 434
    direccionalidad, 432
    efectos adyuvantes, 695
    enfermedades/trastornos
      diabetes mellitus de tipo 1, 606-607
      eccema, 576-577
      enfermedad intestinal inflamatoria, 485
      esclerosis múltiple, 606-607
      hipersensibilidad por contacto, **fig. 13-31**
      leishmaniasis, **fig. 10-12**
    expresión de L-selectina, 432
    funciones efectoras, 182, 350, 430, 428, **fig. 8-27, fig. 10-7**
      activación de células T CD8, 428
      activación de macrófagos, 32, **fig. 8-43**
      cambio de isotipo, 393
      control de *Mycobacterium*, 31-32, **fig. 1-28**
      formación de granulomas, **fig. 8-44**
      inhibición de células B, 360
      inmunidad mediada por células, 354
      reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-1, fig. 13-30**
      reclutamiento de fagocitos, 372
      regulación cruzada de T_H2, 430-431
      respuesta de agentes patógenos intracelulares, 371-372
    integrina $\alpha_4:\beta_1$, 432
    ligando CD40, 370
      activación de macrófagos, 369
    ligando Fas (CD178), 365
    moléculas efectoras, **fig. 8-33**
      CCL2 (MCP-1), 372
    reconocimiento de antígenos sobre moléculas del MHC de clase II, 33, **fig. 1-33**
    regulación, IL-12, 435, **fig. 10-12**
    síntesis de citocinas, 32, 360, **fig. 8-34**
      activación de macrófagos, 370
      IL-2, 352
      interferón γ, 199, 352, 360, 369, 370, 371, **fig. 10-7**
      linfotoxina, 360
      síntesis de proteína quimiotáctica de macrófagos, 372
      TNF-α, 372
      TNF-β, 372
T_H1/T_H2, células, equilibrio
      CCL3 (MIP-Iα), 428-429
      células T NK, 431
      citocinas, 427-430
        exógenas, 431-432
      enfermedades autoinmunitarias, 606-607
      esquistosomiasis, 701-702
      helmintos intestinales, 486
      IL-12, 352-353
      interferón-γ, 352-353
      leishmaniasis, 701, **fig. 15-34**
      lepra lepromatosa *véase* Lepromatosa, lepra
      vitamina D3, 670, **fig. 15-10**
T_H2, célula(s), 32, 324. *Véase también* CD4, célula(s) T; Auxiliares, célula(s) T
    asma alérgica, 574-575, 575, **fig. 13-16**
    desarrollo, 353-354, 426-429, 532
      alergias, 559-560
      CCL2 (MCP-1), 571
      células dendríticas, 559, 560
      citocinas, 559, 560, 561
      efectos de antígenos, **fig. 10-14**
      GATA-3, 353
      IL-4, 353-354, 559, 560
      IL-5, 559, 560
      IL-9, 559, 560
      IL-10, 559, 560
      IL-13, 559, 560
      influencia de agentes patógenos, 429-430, **fig. 10-5**
      señalización Notch, 353
      STAT6, 353, 560
    diferenciación, 350
    enfermedades/trastornos
      dermatitis atópica, 577
      eccema, 576-577
      helmintos intestinales, 485-488
      leishmaniasis, 431
      lupus eritematoso generalizado, 606-607
    expresión de ligando Fas, 365
    funciones efectoras, 32, 182, 350, 430, **fig. 8-1, fig. 8-27, fig. 10-7**
      activación de células B, 357, 437, **fig. 9-3**
      formación de granulomas, 372
      inmunidad humoral, 354
      producción de IgE, 558
      reacciones alérgicas de fase tardía, 567, 572
      reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-1**
    moléculas efectoras, **fig. 8-33**
    recién nacidos, hipótesis de la higiene, 563
    reconocimiento de antígenos sobre moléculas del MHC de clase II, 33, **fig. 1-33**

- síntesis de citocinas, 360, 362, **fig. 8-34**
  - bloqueo, tratamiento de alergias, **fig. 13-25**
  - factor de crecimiento transformador β, 393, **fig. 10-7**
  - IL-4, 352, 360, 393, 559, 560
  - IL-5, 352, 360, 393, 559, 560
  - IL-9, 360, 559, 560
  - IL-10, 360, 559, 560, **fig. 10-7**
  - IL-13, 360, 559, 560
- vías de señalización, activación de la vía JAK-STAT, 560

T_H3, célula(s), 355
- autotolerancia, 608-609
- desarrollo, 608-609

T_H17, célula(s), 324, 426-427, **fig. 10-4**
- desarrollo, 354
  - IL-6, 354
  - TGF-β, 354
- diferenciación, 350
  - IL-23, 434
  - regulación, 434
- funciones efectoras, 430, **fig. 8-1, fig. 8-27**
- inducción, 430
- infecciones pulmonares, 427
- moléculas efectoras, **fig. 8-33**
- síntesis de citocinas
  - factor de crecimiento transformador β, 426
  - IL-6, 426
  - IL-17, 354, 426
  - IL-22, 426

Th-POK (factor de transcripción semejante a POZ/Kruppel inductor de células T auxiliares), 293

Thy-1, unión a glucosilfosfatidilinositol, 226

TI, antígenos. *Véase* Timo, antígenos independientes del (TI)

Tifoidea. *Véase Salmonella typhi*

TIM, familia de genes
- alergias, 561-562
- susceptibilidad al asma, **fig. 13-8**

Timectomía, 275, 777

Tímico
- linfopoyetina del estroma (TSLP)
  - bacterias comensales, respuesta a, 483
  - desarrollo de células B, 261
  - inducción de tolerancia de mucosas, 483, **fig. 11-24**
- primordio, 275

Timo, 9
- células dendríticas intratímicas, 275
- células epiteliales corticales, **fig. 7-16**
  - cadena invariable, 294
  - catepsina L, 294
  - funciones presentadoras de antígenos, 294
  - selección positiva, **fig. 7-32**
    - de células T, 293-294
- corteza, 274, 280
  - organización celular, **fig. 7-15**
  - subtipos de timocitos, **fig. 7-21**
  - timocitos “doble negativo”, 279-280
- desarrollo de célula T. *Véase* Células(s) T, desarrollo
- desarrollo regulador de células T, 506
  - defectos genéticos, 520-522
- epitelio reticular, 275
- estroma, 274
  - desarrollo, 275
  - participación en el desarrollo de células T, 275
  - tipo de MHC, 289-290
- estructura, 274-275, **fig. 7-15**
  - célula epitelial medular, **fig. 7-15**
  - corpúsculo de Hassall, **fig. 7-15**
  - corteza. *Véase* Timo, corteza
  - epitelio subcapsular, **fig. 7-15**
  - estroma. *Véase* Timo, estroma
  - médula. *Véase* Timo, médula
  - unión corticomedular, **fig. 7-15**
- expresión del MHC, **fig. 3-27**
- linfopoyesis, 257
- médula, 274, 280
  - organización celular, **fig. 7-15**
  - subtipos de timocitos, **fig. 7-21**
  - timocitos “positivo único”, 279
- purificación de linfocitos, 758-759
- ratones *desnudos*, 275
- reordenamientos génicos de TCR, 156

Timo, antígenos dependientes del (TD), **fig. 9-2**
- activación de células B, 381, **fig. 9-2**
  - ligando CD40/unión a CD40, 384-385
- características, **fig. 9-18**

Timo, antígenos independientes del (TI), 396
- activación
  - de células B, **fig. 9-2**
  - policlonal, 396-397
- definición, 382
- tipo 1 (TI-1), 396-397, **fig. 9-16, fig. 9-18**
  - concentraciones altas *vs.* bajas, **fig. 9-16**
  - repuesta inmunitaria específica *vs.* policlonal, **fig. 9-16**
- tipo 2 (TI-2), 397-398, **fig. 9-18**
  - activación de células B, **fig. 9-16**
  - fagocitosis, 411

Timocitos. *Véase también* Célula(s) T, desarrollo
- “doble negativo”. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
- “doble positivo”. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
- linfopoyesis, **fig. 7-2**
- localización, **fig. 7-21**
- moléculas de superficie celular, **fig. 7-19**
- muerte (apoptosis), **fig. 7-18**
- organización, **fig. 7-15**
- “positivo único”, **fig. 7-19, fig. 7-20**

Timomas, 312
- monoclonalidad, **fig. 7-43**

Tioéster, proteínas que contienen (TEP), 718-719

Tiol, reductasas de, procesamiento de antígenos, 191

Tipificación, leucemia linfoblástica aguda, 309

Tipo I, reacciones de hipersensibilidad de. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo I

Tipo II, reacciones de hipersensibilidad. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo II

Tipo III, reacciones de hipersensibilidad. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo III

Tipo IV, reacciones de hipersensibilidad. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones, tipo IV

TIR, dominio, señalización de receptor de tipo Toll, 249, 250, **fig. 6-35**

Tiroidea, peroxidasa, autoanticuerpos, 611

Tiroides
- enfermedad autoinmunitaria. *Véanse* Graves, enfermedad de; Hashimoto, tiroiditis de
- hormona estimulante de la (TSH), receptor de, autoanticuerpos, 611

Tiroiditis, prevalencia, 600

Tirosinasa como antígeno tumoral, **fig. 15-17**

Tirosincinasas, 220. *Véanse también tipos específicos*
- cascadas. *Véanse cascadas específicas*
- receptores de antígeno de linfocito, 229
- unidas de modo no covalente, receptores, 220
- vías de señalización de GPCR, 252

Títulos
- anticuerpos, 741
- definición, 741

TNF
- activador transmembrana de receptor parecido a, y CAML, molécula de interacción con (TACI), deficiencia, inmunodeficiencia variable común, 513
- factores relacionados con el receptor de (TRAF), 363
- síndrome periódico relacionado con el receptor de (TRAPS), 589, **fig. 13-33**

Tolerancia, inducción de
- células dendríticas de mucosas, 488-489
- sistema inmunitario de mucosas. *Véase* Mucosas, sistema inmunitario

Toll, hipótesis, enfermedad autoinmunitaria, causa/patogenia, 603-604

Toll, receptor de tipo, 1 (TLR-1), 337

Toll, receptor de tipo, 2 (TLR-2), 56
- unión a adyuvante, 693
- unión a *Mycobacterium*, 522-523
- vía de señalización, **fig. 2-20**

Toll, receptor de tipo, 3 (TLR-3), 56

Toll, receptor de tipo, 4 (TLR-4), 56
- hipótesis de la contrarregulación, 564
- receptor de tipo Toll *vs.*, 716
- unión a adyuvante, 693
- unión a CD14, 57, 250, **fig. 2-19, fig. 6-35**
- unión a LPS, 250
  - activación de células dendríticas, 425
- vía de señalización, 57, 250-251, **fig. 2-19, fig. 6-35**
  - dependiente de MyD88, 250, **fig. 6-35, fig. 6-36**
  - independiente de MyD88, 251, **fig. 6-35**

Toll, receptor de tipo, 5 (TLR-5), 476

Toll, receptor de tipo, 7 (TLR-7)
- células dendríticas plasmacitoides, 339, **fig. 8-11**
- señalización de células dendríticas, 337

Toll, receptor de tipo, 9 (TLR-9)
- autoantígenos, **fig. 14-5**
- células dendríticas plasmacitoides, 339, **fig. 8-11**
- hipótesis de la contrarregulación, 564
- unión a adyuvante, 693

Toll, receptor(es) de tipo (TLR), 54, 56-59. *Véanse también subtipos específicos; tipos específicos*
- autoantígenos, 603-604, **fig. 14-5**
- bacterias/microorganismos comensales, 482
- distribución
  - células dendríticas, 331, 339
    - plasmacitoides, 339
  - invertebrados, 716-717
  - macrófagos, 340, **fig. 2-8**
- enfermedades/trastornos
  - eccema, 576-577

Toll, receptores, enfermedades/trastornos (*cont.*)
    enfermedad autoinmunitaria, 635
    infección por *Salmonella typhi*, **fig. 2-18**
  estructura, repeticiones ricas en leucina, 716
  evolución, 716-717, **fig. 16-11**
    de respuesta inmunitaria, 711
      adaptativa, 716-717
      innata, 714-717
  funciones efectoras, 58
    activación del NFκB, 249-251, **fig. 6-35**
    desarrollo de célula T_H2, 429
    producción de IL-2, **fig. 10-6**
    reconocimiento de estructura molecular, 56
    unión a LPS, 425
  genes, 56
  hipótesis de la contrarregulación, 564
  ligandos, **fig. 2-16**
  proteína MyD88. *Véase* MyD88
  ratón, 715
  sistema inmunitario de las mucosas, 476
  unión a adyuvante, 693-694
  vacunas contra tumor, 685
  vía de señalización, 57, 249-251, **fig. 2-20, fig. 6-35, fig. 6-36**
    células dendríticas. *Véase* Dendríticas, células
    conservación evolutiva, 715, **fig. 16-3**
    dominio de muerte, **fig. 6-35**
    dominio TIR, 249, 250, **fig. 6-35**
    factor de transcripción NFκB, 249-251, **fig. 6-35**
    IKK, **fig. 6-36**
    IRAK, **fig. 6-35**
    IRF-3, **fig. 6-36**
    JNK, **fig. 6-35**
    MAP cinasas, 249
    NFκB, **fig. 6-36**
    p38, **fig. 6-35**
    pI-3-cinasa, 249
    TAK1, **fig. 6-35**
    TBK1, **fig. 6-36**
Toll, receptores (*Drosophila melanogaster*), 714-715
  receptor de tipo Toll 4 *vs.*, 716
  vías de señalización, 715-716, **fig. 16-3**
Toll, vía, definición, 58-59
Tonegawa, Susumu, 16
Tos ferina. *Véase Bordetella pertussis*
  vacuna. *Véase Bordetella pertussis,* vacunas
Tóxico, síndrome de choque, 405, **fig. 9-23**
  bacterias/microorganismos comensales, 482
  superantígenos, 207
  toxina-1 del (TST-1), 207, **fig. 9-23**
    superantígenos, 504
Toxinas
  autoinmunidad, 634
  bacteriana, **fig. 9-23**
  degradación, bacterias/microorganismos comensales, 482
  neutralización, **fig. 9-24**
    IgA, 405
    IgG, 404-405
  respuesta inmunitaria, 341
Toxoides, vacunación, 405
Toxoplasma gondii, 488, 502
  células T_H1, 428
T_R1, célula(s), 355. *Véase también* Reguladoras, células T (T_{reg})
  autotolerancia, 608-609
  desarrollo, 608-609
Trabecular, vena, **fig. 1-19**
TRADD
  proteína adaptadora TNFR-1, 248, **fig. 6-32**
  unión a FADD, 248, **fig. 6-32**
TRAF-1, 248, **fig. 6-32**
TRAF-2, 248, **fig. 6-32**
TRAF6, señalización de receptor de tipo Toll, 250, **fig. 6-36, fig. 16-3**
Transcitosis, 402
  captación de antígeno GALT, 464
  IgA, **fig. 9-20**
Transcripción, factores de. *Véanse también factores de transcripción específicos*
  activación, **fig. 6-19**
  desarrollo
    células B. *Véase* Célula(s) B, desarrollo
    células T, **fig. 7-25, fig. 7-26**
Transformador, factor de crecimiento, β (TGF-β)
  bacterias comensales, respuesta a, 483
  defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  funciones, **fig. 8-34**
    autotolerancia, 427
    cambio de isotipo, 393, 470, **fig. 9-12, fig. 9-13**
    desarrollo
      basófilos, 571
      células T_H17, 354, 430
    inducción de tolerancia de mucosas, 483, **fig. 11-24**
    inhibición de macrófagos, 371
    sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario, 606
    tolerancia
      fetal, 648
      oral, 481
  hipótesis de la contrarregulación, 564
  ratones con supresión génica, enfermedad intestinal inflamatoria, 485
  receptor, 220
  síntesis
    cáncer ovárico, 677
    células T reguladoras, 354, 355
    células T_H2, 393, **fig. 10-7**
    células T_H17, 426
    linfoma de células B, 677
    melanoma, 677
    tumores, 677
Transgénicos, ratones, 778-779, **fig. A-43.** *Véase también genes/proteínas específicos*
  humanizados, terapia con anticuerpo monoclonal, 662
  replicación, **fig. A-44**
Translocaciones
  definición, 312
  tumores de células B, **fig. 7-44**
Transmisión, modos de, agentes infecciosos/patógenos, 424-425
Transmucosas, alergenos, 557-558
Transplacentario, transporte, IgG, 511
Transportadores asociados con procesamiento antigénico (TAP), 184, **fig. 5-3**
  dependencia de ATP, 184
  función, función de HLA-DM *vs.*, 194
  generación del complejo MHC de clase I:péptido, 188, **fig. 5-5**
  genes (TAP1/TAP2), **fig. 5-11**
  inhibición de virus del herpes simple, 190
  mutantes
    defectos de plegamiento de MHC de clase I, 188-189
    presentación de antígenos, 187
Transporte, proteínas de, isotipos, 402-404
Transposasas, RAG recombinasa *vs.*, 725
Transposones, evolución
    genes de inmunoglobulina y de RAG, **fig. 16-9**
    respuesta inmunitaria adaptativa, 724-725, 725-726, **fig. 16-9**
Traqueal, citotoxina, **fig. 9-23**
Trasplantes, 644-645
  alogénicos, 204-205
  aloinjertos, 638
  autoinjertos, 638
  ciclosporina A, 644
  injertos singénicos, 638
  inmunosupresores, 644
  órganos usados, **fig. 14-45**
  rechazo. *Véase* Injerto, rechazo de
  reconocimiento de antígenos extraños, 204-206
  tacrolimús (FK506), 644
Trastuzumab, tratamiento de cáncer de mama, 682-683
Treponema pallidum, evasión inmunitaria, 502-503
Trichinella spiralis, mastocitosis, 415
Trichuris trichiura, **fig. 11-26**
TRIF, señalización de receptor de tipo Toll, 251, **fig. 6-36**
Trigémino, neuralgia del, 501, **fig. 12-4**
TRIM 5cr, infección por VIH, 540
Tripanosomas, **fig. 10-16**
  glucoproteína específica de variante, 500, **fig. 12-3**
  variación antigénica, 500, **fig. 12-3**
Tripanosomiasis, 500
Triptasa, liberación por células cebadas, 568, **fig. 13-12**
Trofoblastos, tolerancia fetal, 648
Trombocitopenia, fármacos citotóxicos, 657
TRP2, antígenos tumorales, **fig. 15-17**
Tuberculina, prueba de, 774
    mecanismo, **fig. 13-1**
    reacción de hipersensibilidad de tipo IV, 585-586, **fig. 13-29**
Tuberculosis. *Véase Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis)
Tumor(es)
  antígenos. *Véase* Tumorales, antígenos
  células T, **fig. 7-42**
  evasión inmunitaria, 674-678, **fig. 15-14**
    antígeno propio, **fig. 15-14**
    células T reguladoras, 676-677
    células T γ;δ, 674-675
    expresión proteínica del virus de Epstein-Barr, 682, **fig. 15-20**
    inmunoedición, 674
    inmunogenicidad baja, 675, **fig. 15-14**
    inmunosupresión, 677, **fig. 15-14**
    interferón α, 675
    interferón γ, 675
    modulación antigénica, **fig. 15-14**

- pérdida del MHC de clase I, 676, **fig. 15-15, fig. 15-16**
- ratones con supresión
  - de perforina, 674
  - de RAG, 674
  - de STAT1, 674
- sitios privilegiados, 677-678, **fig. 15-14**
- inmunología
  - linfocitos citolíticos naturales, 676, **fig. 15-16**
  - modelos en animales, 674-675
- sida, 529
- terapia, 672-687
  - anticuerpos monoclonales. *Véase* Monoclonales, anticuerpos
  - aumento inmunitario, 684-687
    - aumento de presentación de antígenos, 687
    - citocinas, 686-687, **fig. 15-24**
    - factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, 687, **fig. 15-24**
  - respuesta inmunitaria protectora, 673-674
  - transferencia adoptiva de célula T, 674
  - vacunación, 672, 681, 684-687, **fig. 15-10.** *Véase también* Tumorales, antígenos
    - antígenos MAGE, 681, 685
    - estimulación de receptor de tipo Toll, 685
- Tumoral, factor de necrosis, α (TNF-α)
  - bloqueo, 665-666
  - coadministración de terapia antirretrovírica muy activa, 542
  - defectos en enfermedades autoinmunitarias, **fig. 14-31**
  - deficiencia, *Mycobacterium,* 522
  - enfermedad intestinal inflamatoria, 485
  - funciones efectoras, 88-93, **fig. 2-51, fig. 8-34**
    - activación endotelial, 88, 443
    - apoptosis, 248, **fig. 6-32**
    - desarrollo de células dendríticas foliculares, 301
    - desarrollo de tejido linfoide, **fig. 7-37**
    - efectos protectores locales, 90-92, **fig. 2-50**
    - efectos sistémicos, 90-91, **fig. 2-50**
    - hipersensibilidad por contacto, 587, **fig. 13-31**
    - infecciones víricas, **fig. 2-55**
    - inflamación, 52
    - reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-27, fig. 13-30**
    - rechazo crónico de injerto, 644
    - reclutamiento de macrófagos, **fig. 8-43**
    - respuesta de fase aguda, 90-92
  - genes, **fig. 5-13**
    - defectos, **fig. 14-32**
  - infecciones, 425
    - por helmintos intestinales, 487
  - respuesta inmunitaria primaria, **fig. 2-55**
  - síntesis, 362-363, **fig. 2-21**
    - células cebadas, 414, 568, **fig. 13-12**
    - células T citotóxicas, 362-363, 368
    - células T_H1, 372
    - liberación inducida por agentes patógenos, 83, **fig. 2-44**
    - macrófagos, 370, **fig. 8-42**
- Tumoral, factor de necrosis, β (TNF-β: linfotoxina-α: LT-α), **fig. 7-37**
  - cadena de proteína α, **fig. 7-37**
  - funciones, **fig. 8-34**
    - efectoras, **fig. 8-34**
      - desarrollo de ganglios linfáticos, 301
  - genes, **fig. 5-13**
  - muerte de bacterias intracelulares, **fig. 8-43**
  - reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, **fig. 13-27, fig. 13-30**
  - receptor, **fig. 7-37**
  - reclutamiento de macrófagos, **fig. 8-43**
  - síntesis, 362-363
    - células B, 302
    - células T citotóxicas, 368
    - células T_H1, 360, 372
- Tumoral, factor de necrosis, receptor de (TNFR), 245, 363, **fig. 8-35**
  - activación de macrófagos, **fig. 8-41, fig. 8-42**
  - apoptosis, 248, **fig. 6-32**
  - desarrollo de tejido linfoide, **fig. 7-37**
  - síntesis, macrófagos, 370
  - tipo I (TNFR-i), **fig. 7-37**
  - vía de señalización, **fig. 16-4**
    - RIP, 248, **fig. 6-32**
    - vía de Imd *vs.*, 717
- Tumoral, factor(es) de necrosis (TNF), 83, 361-362, 362-363
  - deficiencia, desarrollo del bazo, 301
  - desarrollo de tejido linfoide, **fig. 7-37**
  - efectos en el tejido linfoide periférico, 300-301
  - estructura, 361-362
  - síntesis, macrófagos, 369
- Tumorales, antígenos, 678-684, **fig. 15-17.** *Véase también antígenos específicos*
  - antígenos de diferenciación, 679, **fig. 15-17**
  - cinasa 4 dependiente de ciclina, **fig. 15-17**
  - específico, 678-679, **fig. 15-17, fig. 15-18**
  - específicos de varones, 679, **fig. 15-19**
  - expresión excesiva, 679, **fig. 15-17**
  - gp100, 681
  - gp75, 681
  - MART1, 681
  - melanocitos, 678
  - melanoma, 679, 681
  - modificaciones anormales después de traducción, 679, **fig. 15-17**
  - oncogenes víricos, 680, 681, **fig. 15-17, fig. 15-18**
  - relacionado con virus, 675
- TUNEL, valoraciones por medio de la técnica de, apoptosis, 770, **fig. A-38**

U

- Ubiquitina, vía dependiente de, 184-185, 226-227, **fig. 6-8**
  - relación con Cbl, 226-227, **fig. 6-8**
- UL16, proteínas de unión a (ULBP), 209, **fig. 5-23**
- Uncinaria, mortalidad por, **fig. 11-2**
- Única, cadena, Fv de (scFv), 115
- "Único, positivo" timocitos. *Véase* Célula(s) T, desarrollo
- Unión, diversidad de, 17, 153, **fig. 4-8, fig. A-13**
  - adición de nucleótidos, 154-155
  - células B *vs,* células T, **fig. 4-28**
  - diversidad de TCR, 158
  - eliminación de nucleótidos, 155
    - desplazamiento del marco de lectura, 155
  - inmunoglobulinas, **fig. 4-8**
  - reordenamientos no productivos, 155
- Uracilo-DNA-glucosilasa (UNG), 168
  - deficiencia, cambio de isotipo, 174
  - inducción de mutaciones, **fig. 4-24**
- Urocordados, sistema de complemento, 718
- Urticaria (pápula y eritema), 576, **fig. 13-2**
  - causa, **fig. 13-15**
  - crónica, 576
  - mecanismo, **fig. 13-1**

V

- V(D)J, recombinación, 148-150, **fig. 4-7, fig. 4-10.** *Véase también* Génicos, reordenamientos
  - cadenas pesadas *vs.* ligeras, 149-150
  - células B *vs.* células T, **fig. 4-28**
  - desarrollo de células B, **fig. 7-11**
  - enzimas, 150, 152
  - integrasas retrovíricas *vs.*, 150
  - mecanismo, 150, 152
  - proteínas RAG, 150
  - regla 12/23, 148, 150
  - secuencias flanqueadoras, 148
    - secuencia de señal de recombinación, 148, 150
  - TCR, **fig. 4-10**
    - defectos, 156
  - unión D-D directa, 149
- V(D)J, recombinasa, 150
  - codificación *RAG*, 150
  - desarrollo de células B, 262-263
- V, dominios. *Véase* Variable, región (inmunoglobulinas)
- V, regiones. *Véase* Variable, región (inmunoglobulinas)
- Vaccinia, virus de
  - acción de los macrófagos, 371
  - evasión inmunitaria, **fig. 12-5**
- Vacunaciones, 36-37, 687-702. *Véase también* Inmunización
  - contra tumores. *Véase* Tumor(es), terapia
  - definición, 735
  - descubrimiento, 1
  - dirección de la presentación de antígeno, 699-700
  - historia, 687-688
  - infecciones crónicas, 700-701
  - profilácticas, VIH, 543-544
  - programas recomendados, 689, **fig. 15-25**
  - "refuerzos", **fig. 10-19**
  - toxoides, 405
  - vía de administración, 697-698
    - inyección *vs.* oral, 699
- Vacunas. *Véanse también enfermedades/infecciones específicas*
  - adyuvantes, 693-694
  - agentes muertos, 687, 688
  - agentes vivos atenuados
    - bacteriana, 696
    - métodos tradicionales, 695, **fig. 15-29**
    - parotiditis, 695
    - poliomielitis, 695
    - rubéola, 695

- Vacunas, agentes vivos atenuados (*cont*)
    - tecnología de DNA recombinante, 695, **fig. 15-30**
    - varicela zoster, 695
    - VIH, 539
    - víricas, 695, 698
  - atenuadas, 688
  - conjugadas, 691-692
  - desarrollo, inmunogenética "inversa", 696-697, **fig. 15-31**
  - DNA. *Véase* DNA, vacunas de
  - eficacia, reconocimiento enlazado, 384
  - mecanismo de acción, **fig. 9-5**
  - péptido, 696-697
    - tumores, 685
  - polisacáridos, **fig. 9-5**
    - capsulares, 691-692
  - posibilidades futuras, **fig. 15-26**
  - requerimientos, 689-690, **fig. 15-27**
    - respuesta de anticuerpo *vs.* celular, 689-690, 694
  - subunidad, VIH, 544
  - virus del papiloma humano 16, 685
- Van der Waals, fuerzas de, interacciones anticuerpo-antígeno, 121, **fig. 3-9**
- Variabilidad, gráfica
    - moléculas del MHC, **fig. 5-18**
    - regiones variables de anticuerpos, 118, **fig. 3-6**
- Variable, región (TCR), 124, 143, **fig. 3-12**
    - desarrollo de células T, **fig. 7-23**
    - segmentos génicos, **fig. 4-9, fig. 4-12**
      - cadena α, 283, **fig. 4-11, fig. 4-12**
      - cadena β, 156, **fig. 4-11, fig. 4-12**
      - cadena δ, **fig. 4-11**
      - cadena γ, **fig. 4-11**
    - unión de MHC y péptido, 132
- Variable, región (inmunoglobulinas), 15, 111, 112, 113, **fig. 1-14, fig. 3-1.** *Véase también* Constante, región (inmunoglobulinas), cadena ligera (C_L)
    - cadena ligera. *Véase* Variable, región (inmunoglobulinas), cadena ligera (V_L)
    - cadena pesada. *Véase* Variable, región (inmunoglobulinas), cadena pesada (V_H)
    - estructura, 113-114, **fig. 3-5**
      - cadena ligera, 114
      - región constante *vs.*, 117
    - evolución, 725-726
    - flexibilidad de unión al dominio constante, 116, **fig. 3-4**
    - gráfica de variabilidad, 118, **fig. 3-6**
    - regiones estructurales, 118-119, **fig. 3-6**
    - regiones hipervariables. *Véase* Hipervariables, regiones (HV)
    - segmentos génicos, 146-148
      - adición de nucleótidos N, 154-155
      - agrupación, 148
      - análisis de enzimas de restricción, **fig. 4-1**
      - control del reordenamiento, **fig. 4-5**
      - definición, 145-146
      - enzimas involucradas en la recombinación, **fig. 4-7**
      - frecuencia de uso, 153-154
      - mecanismo de recombinación, **fig. 4-6**
      - mutaciones, 310
      - número de copias, **fig. 4-3**
      - organización genómica, **fig. 4-4**
      - recombinación somática, 145, **fig. 4-2**
      - seudogenes, 147
      - unión a segmentos D, 154
      - unión al segmento génico J, 145
    - variación, **fig. A-13**
- Variable, región (inmunoglobulinas), cadena ligera (V_L), **fig. 3-1.** *Véase también* Ligeras (L), cadenas
      - cadena κ, 153
        - organización de línea germinal, **fig. 4-4**
      - cadena λ, 153
        - organización de línea germinal, **fig. 4-4**
      - estructura, 114
      - segmentos génicos, **fig. 4-2**
- Variable, región (inmunoglobulinas), cadena pesada (V_H), **fig. 3-1, fig. 4-2**
      - estructura, 114
      - segmentos génicos, 145, 153, **fig. 4-2.** *Véanse también tipos específicos*
        - V_H1, **fig. 4-4**
        - V_H2, **fig. 4,4**
        - V_H3, **fig. 4-4**
- Variables, receptores, de linfocito (VLR), agnatos, 723-724, **fig. 16-8**
- Variante, glucoproteína específica de (VSG)
    - reordenamientos génicos, 500, **fig. 12-3**
    - tripanosomas, 500, **fig. 12-3**
- Varicela zoster, virus
    - latencia, 501
    - reaparición, 501
    - sida, 540
    - vacuna
      - programas, **fig. 15-25**
      - virus vivos atenuados, 695
- Variolización, 688
- Vascular
  - aumento de la permeabilidad, 50-51
    - por proteínas de complemento, **fig. 2-39**
  - endotelio
    - expresión de CCL17, **fig. 10-10**
    - expresión de E-selectina, **fig. 10-10**
- Vasculares, adresinas
    - definición, 327
    - expresión, 327
- Vav, complejo correceptor de células B, **fig. 6-25**
- VCAM-1 (CD106)
  - acción de los linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
  - desarrollo de células B, **fig. 7-3**
  - expresión, células endoteliales, 443
  - interacciones con células T, **fig. 8-6, fig. 10-9**
  - interacciones con leucocitos, **fig. 8-7**
  - unión a
    - integrina α_4:β_1, 432
    - VLA-4, 340
- Venenos
  - anticuerpos neutralizantes, 405
  - respuesta inmunitaria, 341
- Venenosa, hiedra, dermatitis de contacto, 587-588, **fig. 13-32**
- Vénulas endoteliales altas (HEV), 326-327
  - CD34, 327
  - células T indiferenciadas, 326, 330
  - circulación de linfocitos en el MALT, 467, **fig. 11-11**
  - ganglios linfáticos, 300, **fig. 9-9**
  - GlyCAM-1, 327
  - interacciones con células T, **fig. 8-5**
  - MAdCAM-1, 327
- Verde, proteína fluorescente (GFP), microscopia de inmunofluorescencia, 753
- Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis (WHIM), 516
- Vesicular, sistema, intracelular, **fig. 5-1**
    - agentes patógenos, **fig. 5-2**
    - compartimento de MIIC, **fig. 5-10**
    - procesamiento de antígenos, **fig. 5-8**
- Vías respiratorias
  - efectos de activación de células cebadas, **fig. 13-11**
  - hiperactividad, asma alérgica, 574
  - infecciones, **fig. 2-2**
  - remodelación, asma alérgica, 574
- *Vibrio cholerae,* **fig. 9-23, fig. 10-16**
  - ruta de infección, 478
    - de mucosas, 698
  - toxina, **fig. 9-23**
    - adyuvante, 695
- Vida media, inmunoglobulinas, **fig. 4-16**
- Videomicroscopia de lapso, 753
- *vif,* 537, **fig. 12-24**
- Vif, proteína, 536
- VIH, 34, 530-532
  - aislamiento, 527
  - CCL3 (MIP-1α), 539
  - círculos de escisión de reordenamiento de TCR, 542
  - clados, 527-528
  - correceptores, 531
  - estructura, **fig. 12-20**
  - genoma, 531, 534, **fig. 12-24**
  - gp120, 531, 534, **fig. 12-20, fig. 12-23**
    - anticuerpos, 539
    - infección por VIH, 531, 534, **fig. 12-23**
    - unión a
      - anticuerpos, **fig. 3-8**
      - CD4, 531
      - CDR, 120
      - DC-SIGN, **fig. 12-21**
  - grupos mayores, 527-528
    - aislados R5, 531
  - índice de mutación, 531
  - integrasa, 530
  - proteasa, 534
  - proteínas, 536-537, **fig. 12-24, fig. 12-25**
  - provirus, 534
  - replicación, 536-537
  - reservorios, 537-538
    - células T CD4, 537-538
  - transcripción de RNA, 534, **fig. 12-25**
    - factores de transcripción de célula hospedadora, 536-537
  - transcriptasa inversa, 530, 534
  - transmisión
    - contacto sexual, 531
    - deficiencia de CCR5, 532-534
    - deficiencia de correceptor de macrófagos, 532-534
    - leche materna, 529

    preferencias de correceptor, 531
  tropismo celular, 531
  vacunas, 543-545
    infecciones crónicas, 701
    necesidad, **fig. 15-26**
    superinfección, 543-544
    vacunación profiláctica, 543-544
    vacunas
      con agentes vivos atenuados, 539
      de DNA, 539, 544
      subunidad, 544
  variabilidad genética, 527-528
  variantes, unión a receptor de quimiocina, 531
VIH, infección por. *Véase también* sida
    células T CD4, 538, 539, **fig. 12-23**
      mecanismos de pérdida, 530
      números, 529
    epidemiología, 527-528, **fig. 12-17**
    evolución de la infección, 538-540, **fig. 12-19, fig. 12-28**
      latencia clínica (período asintomático), 529-530, **fig. 12-18, fig. 12-28**
      mutaciones, 539
      seroconversión, 529, 539, **fig. 12-28**
      variación genética del hospedador, 532, **fig. 12-22**
    mortalidad, **fig. 11-2**
    progresión hacia sida, 528, 529-530, 540
      individuos seronegativos, 530
      pacientes que no progresan a largo plazo, 530
    pruebas
      RIA/ELISA, 774-775
      valoraciones de tetrámero de MHC: péptido, 766
    respuesta inmunitaria, 538-540, **fig. 12-28**
      anticuerpos, **fig. 3-8, fig. 12-28**
      células T CD8, 529, 538-539, **fig. 12-28**
      problemas de inmunidad protectora, 543-545
      quimiocinas, 539
    rutas de infección, 478, 529
      transporte por células dendríticas, 531-532, **fig. 12-21**
    terapia antirretrovírica, 539, 540-543, **fig. 12-29**
      dinámica de célula T CD4, 542
      inhibidores de proteasas, 540
      inhibidores de transcriptasa inversa, 540, **fig. 12-29**
      resistencia a fármacos, 542-543, **fig. 12-31**
      terapia combinada, 543, **fig. 12-28**
    terapia antirretrovírica muy activa, 540-542, **fig. 12-28**
      células T CD4, 541
      coadministración de citocina, 542
      eliminación de VIH, 541
Viruela
  erradicación/bioterrorismo, **fig. 1-2**
  vacuna, 1, **fig. 1-2**
    erradicación de enfermedad, 688
Virulencia, agentes infecciosos/patógenos, 422
Virus, 1, 41
  brote desde células CHO, **fig. 1-27**
  evasión inmunitaria, 189-190, **fig. 5-6, fig. 5-7**
  hemaglutinina, antígeno dependiente del timo, **fig. 9-18**
  oncogenes, antígenos tumorales, 680, 681, **fig. 15-18**
  producción de superantígeno, 206
  respuesta inmunitaria, **fig. 10-16**
    activación de células B, **fig. 9-4**
    anticuerpos neutralizantes, 405-406, **fig. 9-25**
    endocitosis mediada por receptores, **fig. 9-25**
    explotación, 503
    fases, **fig. 10-28**
    interferón, 94-95, **fig. 2-54**
    linfocitos NK, 96, **fig. 2-55**
    presentación de antígenos por MHC de clase I, 33-34, **fig. 1-30**
    primaria, **fig. 2-55**
    respuesta de células T citotóxicas, 31, **fig. 1-27**
  vacunas de virus vivos atenuados, 695, 698
Virus, infecciones
    acción de células T citotóxicas, 364, **fig. 8-30**
      mecanismo de acción, **fig. 8-36**
    captación de antígenos por células dendríticas, 334, 338, **fig. 8-12**
    células dendríticas, 338
    inmunodeficiencia, 508
    presentación de antígenos por el MHC de clase I, 135-136
    rechazo injerto *vs.*, 641
    respuesta inmunitaria primaria, **fig. 2-55**
Vitamina D3
  propiedades inmunomoduladoras, 670, **fig. 15-10**
  proporción de $T_H1:T_H2$, 670, **fig. 15-10**
Vivos atenuados, agentes, vacunas con. *Véase* Vacunas
VLA-4
  células T
    CD4 armadas, **fig. 8-26**
    citotóxicas maduras, 340
  desarrollo de células B, **fig. 7-3**
  interacciones
    células T, **fig. 8-6, fig. 10-9**
    leucocitos, **fig. 8-7**
  unión a
    natalizumab, 666, **fig. 15-8**
    VCAM-1, 340
VLA-5, acción de linfocitos citolíticos naturales, **fig. 2-56**
vpr, 537, **fig. 12-24**
Vpr, proteína, 536
VpreB, 264-265, **fig. 7-7, fig. 7-10, fig. 7-45**
  desarrollo de células B, regulación de transcripción, 265
vpu, **fig. 12-24**
Vpu, proteína, 536

W
Waldenström, macroglobulinemia de, características celulares, **fig. 7-41**
Waldeyer, anillo de, 462-463, **fig. 11-5**
Weibel-Palade, cuerpos de, 88, 90
Western, electrotransferencia, 755-756, **fig. A-21**
Wilms, tumor de, antígeno de, **fig. 15-17**
Wiskott-Aldrich, síndrome de, 358, 520, **fig. 12-7**
    proteína de (WASP), 358, 520

X
X, agammaglobulinemia ligada al cromosoma (XLA), 266, 510-511, **fig. 12-7**
    electroforesis, **fig. 12-8**
X, cristalografía con rayos
    estructura
      anticuerpo, 112, **fig. 3-1**
      TCR, 124
X, displasia ectodérmica hipohidrótica e inmunodeficiencia ligada al cromosoma, 251
X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma (SCID ligada al cromosoma X), 517-519, **fig. 12-14**
    portadoras mujeres, 518
    respuestas de anticuerpo, 518
X, síndrome de autoinmunidad y desregulación alérgica ligado al cromosoma (XLAAD), 627
X, síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma, 363, 512-513, 560, **fig. 12-7, fig. 12-11**
    causa, 512
    infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), 513
    mutaciones de ligando de CD40, 512
X, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma, 523, **fig. 12-7**
    gen *SH2D1A*, 523
    proteína relacionada con SLAM, 523
XCL1 (linfotactina). *Véase* Linfotactina (XCL1)
Xenoinjertos, rechazo de injertos, 643
XLAAD (síndrome de autoinmunidad y desregulación alérgica ligado al cromosoma X), 627

Y
Yersinia pestis
  interferencia con la respuesta inmunitaria, 480
  producción de proteína Yop, 480
  ruta de infección, 478
Yop, proteína, *Yersinia pestis,* 480

Z
Z, cadena, defectos génicos, **fig. 14-32**
ZAP-70 (proteína relacionada con zeta-70)
  activación, **fig. 6-24**
    LAT, 233, **fig. 6-16**
    Lck, proteincinasa, 233
    SLP-76, 233, **fig. 6-16**
    TCR, vías de señalización, 233, **fig. 6-16**
  desarrollo de células T, 285, **fig. 7-25, fig. 7-46**
  TCR, vías de señalización. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
  vías de señalización. *Véase* Célula T, receptores de (TCR), vías de señalización
Zimógenos, 52, 61, 78-79
Zinkernagel, Rolf, 203-204
Zona oscura, centros germinales, 389, **fig. 9-10**
Zonas de oclusión (uniones intercelulares herméticas), 46
  células T efectoras, **fig. 8-31**
Zoonóticas, infecciones, 44